**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

# [Pr]DIFLUCAN*
# (fluconazole)

Comprimés à 50 et à 100 mg

Poudre pour suspension orale à 50 mg/5 mL (après reconstitution)

Injection (100 mL/fiole – 2 mg/mL de solution pour perfusion i.v.)

Antifongique

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

DATE DE RÉDACTION :
le 24 août 1990

DATE DE RÉVISION :
22 août 2014

**N[o] de contrôle : 175498**

***** M.C. de Pfizer Products Inc.
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc. 2014

## MONOGRAPHIE

## NOM DU MÉDICAMENT

**[Pr]DIFLUCAN***
**(fluconazole)**
Comprimés à 50 et à 100 mg
Poudre pour suspension orale à 50 mg/5 mL (après reconstitution)
Injection (100 mL/fiole – 2 mg/mL de solution pour perfusion i.v.)

## CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antifongique

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le **fluconazole** est un inhibiteur très sélectif de la C-14-α-déméthylation d'un stérol fongique sous la médiation d'une enzyme liée au cytochrome P450; par ailleurs, la capacité inhibitrice du fluconazole sur la déméthylation dans les cellules mammaliennes est bien moindre. Dans les cellules fongiques, le fluconazole entraîne une déplétion du stérol normal qui coïncide avec une accumulation de 14-α-méthyl-stérol; cette réaction est probablement à l'origine de son effet fongistatique.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Traitement
**DIFLUCAN (fluconazole)** est indiqué dans les cas suivants :

1. Les candidoses buccales et œsophagiennes. **DIFLUCAN** est également efficace pour traiter les candidoses profondes graves, y compris les candidoses urinaires, péritonéales et pulmonaires.

2. La méningite cryptococcique.

3. La prévention des récurrences de méningite cryptococcique chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida).

Avant d'amorcer le traitement, on doit d'abord faire des prélèvements pour les cultures fongiques et autres analyses de laboratoire pertinentes (sérologie, histopathologie), afin d'isoler et d'identifier le micro-organisme en cause. On peut amorcer le traitement avant l'obtention des résultats de cultures et des autres analyses de laboratoire. Cependant, une fois que l'on connaît les résultats, on doit modifier le traitement en conséquence.

Prophylaxie

**DIFLUCAN** est indiqué également pour réduire la fréquence des candidoses chez les receveurs d'une greffe de moelle osseuse qui sont soumis à une chimiothérapie cytotoxique ou à une radiothérapie.

## CONTRE-INDICATIONS

**DIFLUCAN (fluconazole)** est contre-indiqué chez les malades qui se sont montrés hypersensibles au fluconazole ou aux excipients du médicament. On ne dispose d'aucune donnée concernant une hypersensibilité croisée entre le fluconazole et les autres antifongiques azolés. On devra donc faire preuve de prudence au moment de prescrire **DIFLUCAN** à des patients qui se sont montrés hypersensibles à d'autres dérivés azolés.

L'administration concomitante de terfénadine est contre-indiquée chez les patients recevant des doses multiples de 400 mg ou plus de **DIFLUCAN**, d'après les résultats d'une étude sur les interactions avec des doses multiples. Celle d'autres médicaments réputés allonger l'intervalle QT et métabolisés par la CYP3A4 – comme le cisapride, l'astémizole, l'érythromycine, le pimozide et la quinidine – est contre-indiquée chez les patients recevant du fluconazole (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

## MISES EN GARDE

Il convient d'administrer le fluconazole avec prudence en présence de dysfonction hépatique.

**Lésions hépatiques : On a associé DIFLUCAN (fluconazole) à de rares cas d'hépatotoxicité grave, y compris des cas mortels, principalement chez des patients atteints d'une grave maladie sous-jacente. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, on n'a pas mis en évidence de lien direct avec la dose quotidienne, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient. Sauf exception, l'hépatotoxicité du fluconazole s'est révélée réversible avec l'arrêt du traitement. Les patients qui présentent des anomalies des résultats d'exploration de la fonction hépatique durant un traitement au fluconazole doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance pour déceler toute lésion hépatique grave dès son apparition. On doit interrompre l'administration de DIFLUCAN dès l'apparition de tout signe ou symptôme d'atteinte hépatique attribuable au fluconazole.**

Il convient d'administrer le fluconazole avec prudence en présence de dysfonction rénale (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – CHEZ LES PERSONNES EN DYSFONCTION RÉNALE**).

Anaphylaxie : On a rapporté de rares cas d'anaphylaxie.

Atteintes cutanées : On a rapporté de rares cas d'atteinte cutanée exfoliative durant le traitement par **DIFLUCAN**. Chez les patients atteints d'une grave affection sous-jacente (principalement le sida et le cancer), ces atteintes n'ont eu une issue fatale qu'en de rares occasions. Par conséquent,

les patients qui présentent une éruption cutanée au cours d'un traitement par **DIFLUCAN** doivent faire l'objet d'une étroite surveillance; on devra interrompre le traitement si les lésions évoluent.

**Administration durant la grossesse**
Chez la femme enceinte traitée par **DIFLUCAN**, on n'a pas encore mené d'études rigoureusement contrôlées. D'après les données dont on dispose pour l'humain, la prise d'une seule dose de 150 mg par la mère ne semble pas accroître le risque d'anomalies congénitales. On a signalé des cas d'anomalies congénitales rares et typiques chez des enfants dont les mères avaient reçu des doses élevées de fluconazole (400 à 800 mg/jour) pendant une grande partie ou la totalité du premier trimestre de grossesse. Les anomalies signalées sont comparables à celles que les études réalisées chez des animaux ont mises en évidence.

Il n'est pas recommandé d'administrer **DIFLUCAN (fluconazole)** à la femme enceinte, sauf si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques pour la mère et l'enfant. Si le médicament est utilisé en cours de grossesse, ou si une grossesse survient pendant le traitement, il importe d'informer la patiente du risque auquel le fœtus est exposé (*voir* **PRÉCAUTIONS – Administration durant la grossesse**).

## PRÉCAUTIONS

**Allongement de l'intervalle QT**
Certains dérivés azolés, y compris le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT noté à l'électrocardiogramme. Après la commercialisation du produit, des rapports ont fait état de cas très rares d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes chez des patients traités par le fluconazole. Ces rapports concernent des patients gravement malades qui présentaient de multiples facteurs de confusion, tels que cardiopathie structurale, anomalies électrolytiques et prise concomitante de médicaments, lesquels auraient pu contribuer à la survenue de ce phénomène. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le fluconazole à des patients prédisposés aux troubles du rythme cardiaque (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses – Les médicaments entraînant l'allongement de l'intervalle QTc** *et* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

**Médicaments métabolisés par la CYP2C9, la CYP2C19 ou la CYP3A4**
Le fluconazole exerce une forte inhibition sur la CYP2C9 et la CYP2C19 et une inhibition modérée sur la CYP3A4. Les patients qui reçoivent du fluconazole et des médicaments à intervalle thérapeutique étroit métabolisés par la CYP2C9, la CYP2C19 ou la CYP3A4 devraient faire l'objet d'une surveillance particulière (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

**Administration durant la grossesse**
Chez la femme enceinte, on n'a pas encore mené d'études rigoureusement contrôlées. On a signalé des cas d'anomalies congénitales multiples chez des enfants dont les mères avaient reçu des doses élevées de fluconazole (400 à 800 mg/jour) pour le traitement de la coccidioïdomycose (une indication non autorisée). Dans tous les cas, l'exposition au fluconazole a commencé durant le premier trimestre de la grossesse et a duré au moins trois mois. Par conséquent, il n'est pas

recommandé d'administrer **DIFLUCAN (fluconazole)** à la femme enceinte, sauf si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques pour la mère et l'enfant.

Au cours de deux études, on a administré du fluconazole par la voie orale à des lapines gravides en phase d'organogenèse, à raison de 5, 10 et 20 mg/kg et de 5, 25 et 75 mg/kg, respectivement. Toutes les doses ont entraîné une altération du gain pondéral maternel et la dose de 75 mg/kg (environ 9,4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) a fait avorter des lapines. Cependant, on n'a décelé aucun effet défavorable sur les fœtus. Dans plusieurs études au cours desquelles des rates gravides ont reçu du fluconazole par voie orale au cours de l'organogenèse, on a observé une altération du gain pondéral maternel et une augmentation du poids du placenta à la dose de 25 mg/kg. Les doses de 5 et 10 mg/kg n'ont été associées à aucun effet chez les fœtus. Les doses de 25, 50 mg/kg et plus se sont associées à une hausse des anomalies anatomiques chez les fœtus (côte surnuméraire, dilatation du bassinet rénal) et à un retard de l'ossification. Les doses variant entre 80 et 320 mg/kg (environ 10 à 40 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) ont entraîné une hausse du taux de mortalité des embryons chez les rats ainsi que des anomalies des fœtus, soit des malformations des côtes (côtes ondulées), des fentes palatines et une ossification cranio-faciale anormale. Ces effets s'expliqueraient par l'inhibition de la synthèse des œstrogènes chez la rate; ils pourraient résulter des effets connus d'une baisse du taux d'œstrogènes sur la grossesse, l'organogenèse et la parturition.

On a signalé quelques cas d'anomalies congénitales rares et typiques chez des enfants dont les mères avaient reçu des doses élevées de fluconazole (400 à 800 mg/jour) pendant une grande partie ou la totalité du premier trimestre de grossesse. Les anomalies notées étaient les suivantes : brachycéphalie, faciès anormal, développement anormal de la voûte crânienne, fente palatine, incurvation du fémur, côtes anormalement minces et os anormalement longs, arthrogrypose et cardiopathie congénitale.

Les anomalies signalées sont comparables à celles que les études réalisées chez des animaux ont mises en évidence. Il n'est pas recommandé d'administrer **DIFLUCAN** à la femme enceinte, sauf si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques pour la mère et l'enfant. Si le médicament est utilisé en cours de grossesse, ou si une grossesse survient pendant le traitement, il importe d'informer la patiente du risque auquel le fœtus est exposé.

**Administration à la femme en âge de procréer**

Puisqu'on ne connaît pas les effets tératogènes du fluconazole chez l'humain, les femmes qui prennent **DIFLUCAN** devraient employer une méthode contraceptive sûre (*voir* **Administration durant la grossesse**).

On a signalé des cas d'anomalies congénitales multiples chez des enfants dont les mères avaient reçu des doses élevées de fluconazole (400 à 800 mg/jour) pour le traitement de la coccidioïdomycose (une indication non autorisée). Dans tous les cas, l'exposition au fluconazole a commencé durant le premier trimestre de la grossesse et a duré au moins trois mois. Étant donné que, chez la femme enceinte, on n'a pas encore mené d'études rigoureusement contrôlées pour évaluer la possibilité de risque pour le fœtus, il n'est pas recommandé d'administrer **DIFLUCAN** à la femme enceinte, sauf si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus.

**Administration durant l'allaitement**
Le fluconazole passe dans le lait maternel à une concentration semblable à sa concentration plasmatique. L'administration de **DIFLUCAN** à la femme qui allaite n'est donc pas recommandée.

**Administration à l'enfant**
Un essai comparatif mené en mode libre après répartition aléatoire a démontré que **DIFLUCAN** est efficace pour les candidoses buccales chez les enfants de 6 mois à 13 ans.

À l'issue d'une étude non comparative menée chez des enfants atteints de mycoses profondes graves, **DIFLUCAN** s'est révélé efficace pour traiter la candidémie (10 patients sur 11 ont guéri) et la candidose disséminée (5 patients sur 6 ont guéri ou bénéficié d'une amélioration de leur état).

**DIFLUCAN** s'est révélé efficace pour enrayer la méningite cryptococcique et la cryptococcose disséminée chez un groupe de 6 enfants traités dans le cadre d'un programme d'étude humanitaire portant sur **DIFLUCAN** pour le traitement des mycoses graves ou qui menacent la vie du malade. On ne dispose d'aucun renseignement quant à l'efficacité du fluconazole pour le traitement de fond de la méningite cryptococcique chez l'enfant.

En outre, le fait que **DIFLUCAN** soit indiqué chez l'adulte pour traiter la méningite cryptococcique, la candidose œsophagienne et la candidose profonde vient plaider en faveur de l'administration de cet antifongique aux enfants souffrant de ces mêmes affections; il y a également les études de pharmacocinétique menées chez l'enfant (*voir* **PHARMACOLOGIE**) qui y sont favorables, car elles ont démontré la proportionnalité des doses indiquées pour les enfants avec celles pour les adultes (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On a établi l'innocuité de **DIFLUCAN** chez l'enfant après l'avoir administré à 577 enfants âgés de 1 jour à 17 ans qui ont reçu des doses variant entre 1 et 15 mg/kg/jour durant des périodes variant entre 1 et 1616 jours (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

On n'a pas démontré l'efficacité de **DIFLUCAN** chez les nourrissons de moins de 6 mois. Toutefois, on a traité sans problèmes un petit nombre de patients (29) dont l'âge variait entre 1 jour et 6 mois.

**Administration aux personnes âgées**
Des patients âgés de 65 ans ou plus ont bien toléré **DIFLUCAN**.

Le fluconazole est éliminé principalement par la voie rénale, sous forme inchangée. Étant donné qu'une altération de la fonction rénale est plus probable chez la personne âgée, il faut faire preuve de prudence et ajuster la posologie en fonction de la clairance de la créatinine. Il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Chez un petit nombre de patients âgés ayant reçu une greffe de moelle osseuse après un traitement prophylactique par **DIFLUCAN**, on a observé une fréquence plus élevée d'arrêt du

traitement pour cause d'effets indésirables (4,3 %), comparativement à des patients plus jeunes (1,7 %).

**Administration en présence de certains problèmes héréditaires**
La poudre **DIFLUCAN** pour suspension orale renferme du sucrose et ne doit pas être prescrite à des patients présentant les problèmes héréditaires rares que sont l'intolérance au fructose, la malabsorption du glucose-galactose et le déficit en sucrase-isomaltase.

Le sirop **DIFLUCAN** renferme du glycérol, substance qui peut causer des céphalées, des dérangements d'estomac et de la diarrhée (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les capsules **DIFLUCAN** renferment du lactose et ne doivent pas être prescrites aux patients présentant les problèmes héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose.

**Effets sur la capacité de conduire une automobile et d'utiliser des machines**
Toute personne qui conduit un véhicule ou qui utilise des machines doit tenir compte du fait que le médicament peut parfois causer des étourdissements ou des crises convulsives.

**Surinfections**
On n'a pas étudié l'éventualité de l'apparition d'une résistance au fluconazole. Cependant, on a rapporté des cas de surinfection par des espèces du genre *Candida* autres qu'*albicans*, lesquelles sont reconnues insensibles au fluconazole (par ex. *Candida krusei*). En pareils cas, il peut être nécessaire d'administrer un autre antifongique.

Comme dans le cas des autres agents antimicrobiens administrés à titre prophylactique, la prudence dicte au médecin de faire un usage judicieux de **DIFLUCAN** en prophylaxie, compte tenu du risque théorique d'apparition de souches résistantes.

**Interactions médicamenteuses**
Le fluconazole exerce une forte inhibition sur la CYP2C9 et la CYP2C19 (isoenzymes du cytochrome P-450) et une inhibition modérée sur la CYP3A4. À part les interactions observées ou documentées et mentionnées ci-après, il est possible que la concentration plasmatique d'autres composés métabolisés par la CYP2C9, la CYP2C19 ou la CYP3A4 augmente si ces derniers sont administrés avec du fluconazole. Il convient donc d'utiliser avec prudence de telles associations et de surveiller attentivement l'état des patients. L'inhibition des enzymes persiste pendant 4 à 5 jours après l'interruption du traitement par le fluconazole, vu la longue demi-vie de ce dernier.

Des interactions médicamenteuses d'importance clinique ou potentiellement d'importance clinique ont été observées lorsque le fluconazole a été administré en concomitance avec les médicaments ou classe de médicaments suivants :

Alcaloïdes de la pervenche
Alfentanil
Amitriptyline/nortriptyline
Amphotéricine B
Anticoagulants coumariniques

Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Azithromycine
Benzodiazépines (à courte durée d'action)
Carbamazépine
Célécoxib
Cimétidine
Contraceptifs oraux
Cyclophosphamide
Cyclosporine
Fentanyl
Halofantrine
Hydrochlorothiazide
Hypoglycémiants oraux
Inhibiteurs calciques
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
Losartan
Médicaments entraînant l'allongement de l'intervalle QTc : astémizole, cisapride, terfénadine, pimozide, quinidine, érythromycine
Méthadone
Phénytoïne
Prednisone
Rifabutine
Rifampine
Saquinavir
Sirolimus
Sulfonylurées
Tacrolimus
Théophylline
Tofacitinib
Triazolam
Vitamine A
Voriconazole (inhibiteurs de la CYP2C9, de la CYP2C19 et de la CYP3A4)
Zidovudine

Alcaloïdes de la pervenche

Bien que l'association n'ait pas fait l'objet d'études, on croit que le fluconazole pourrait accroître le taux plasmatique des alcaloïdes de la pervenche (comme la vincristine et la vinblastine) et engendrer ainsi une neurotoxicité, probablement par inhibition de la CYP3A4. La prudence s'impose, et l'on doit surveiller l'apparition d'une toxicité plus marquée des alcaloïdes de la pervenche.

Alfentanil

Au cours d'une étude, on a observé une diminution de la clairance et du volume de distribution, ainsi qu'une prolongation du $t_{½}$, de l'alfentanil à la suite d'un traitement concomitant par le fluconazole. Ce résultat est probablement attribuable à l'inhibition de la CYP3A4 par le fluconazole. Un ajustement de la posologie de l'alfentanil pourrait être nécessaire.

Amitriptyline/nortriptyline

Le fluconazole amplifie l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. Il est conseillé de mesurer les taux de 5-nortriptyline ou de *S*-amitriptyline au début d'une association avec le fluconazole, puis une semaine plus tard. Modifier la posologie de l'amitriptyline/de la nortriptyline au besoin.

Amphotéricine B

L'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B à des souris infectées dont le système immunitaire était normal ou affaibli a donné les résultats suivants : léger effet antifongique additif dans les cas d'infection générale par *C. albicans*, aucune interaction dans les cas d'infection intracrânienne par *Cryptococcus neoformans*, et antagonisme des deux agents dans les cas d'infection générale par *Aspergillus fumigatus*. On ignore la portée clinique de ces résultats.

Anticoagulants coumariniques

Le temps de prothrombine peut augmenter chez les patients recevant du fluconazole en concomitance avec des anticoagulants coumariniques. Depuis le lancement du produit, comme dans le cas d'autres antifongiques azolés, on a rapporté des saignements (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna), conjointement avec une augmentation du temps de prothrombine, chez des patients ayant reçu du fluconazole et de la warfarine en concomitance. Un ajustement de la posologie de la warfarine pourrait être nécessaire. On recommande de surveiller étroitement le temps de prothrombine chez les patients recevant **DIFLUCAN** et un anticoagulant coumarinique (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

La $C_{max}$ et l'ASC du flurbiprofène ont augmenté de 23 % et de 81 %, respectivement, à la suite de l'administration concomitante de cet agent et du fluconazole, par rapport aux valeurs obtenues avec le flurbiprofène seul. De même, la $C_{max}$ et l'ASC de l'énantiomère actif [*S*(+)] de l'ibuprofène ont augmenté de 15 % et de 82%, respectivement, à la suite de l'administration concomitante du fluconazole et d'un mélange racémique d'ibuprofène (400 mg), par rapport aux valeurs obtenues avec ce dernier seul.

Bien que des études n'aient pas été réalisées à ce sujet, on a constaté que le fluconazole peut accroître l'exposition générale aux AINS métabolisés par la CYP2C9 (comme le naproxène, le lornoxicam, le méloxicam et le diclofénac). On recommande de surveiller fréquemment l'apparition d'effets indésirables et toxiques dus aux AINS. Un ajustement de la posologie des AINS pourrait être nécessaire.

Azithromycine

On a réalisé une étude ouverte avec triple permutation et répartition aléatoire auprès de 18 sujets sains, afin d'évaluer l'effet d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine administrée par voie orale sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 800 mg de fluconazole administrée par voie orale, ainsi que les effets du fluconazole sur la pharmacocinétiques de l'azithromycine. On n'a noté aucune interaction importante d'ordre pharmacocinétique entre les deux agents (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Benzodiazépines (à courte durée d'action)

L'administration de fluconazole à la suite de celle de midazolam par voie orale ou intraveineuse a entraîné une augmentation substantielle de la concentration de midazolam et de ses effets psychomoteurs. Cet effet sur le midazolam semble plus prononcé à la suite de l'administration orale que de l'administration intraveineuse de fluconazole. Si on entreprend un traitement concomitant par le fluconazole et une benzodiazépine à courte durée d'action métabolisée par le cytochrome P-450, on doit envisager de réduire la dose de benzodiazépine et exercer une surveillance adéquate des patients (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Le fluconale accroît l'ASC du triazolam (dose unique) d'environ 50 %, la $C_{max}$ de 2032 %, et le $t_{1/2}$ de 25 à 50 %, parce qu'il inhibe la biotransformation de cet agent. Un ajustement de la posologie du triazolam pourrait s'imposer.

Carbamazépine

Le fluconazole inhibe la biotransformation de la carbamazépine : on a observé une augmentation de 30 % de la concentration sérique de carbamazépine. Il y a donc risque de voir apparaître les effets toxiques de la carbamazépine. Un ajustement de la posologie de la carbamazépine pourrait s'imposer, selon les concentrations mesurées ou les effets observés.

Célécoxib

Au cours d'un traitement concomitant par le fluconazole (200 mg/jour) et le célécoxib (200 mg), on a observé une augmentation de 68 % de la $C_{max}$ et de 134 % de l'ASC du célécoxib. Il pourrait s'avérer nécessaire de réduire de moitié la dose de célécoxib lors d'un traitement concomitant par le fluconazole. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue du célécoxib ainsi que des effets indésirables de ce dernier.

Cimétidine

L'absorption du fluconazole pris par voie orale ne semble pas affectée par le pH gastrique. Chez 6 volontaires sains de sexe masculin, on a d'abord administré une dose orale unique de 100 mg de fluconazole seul; on a ensuite administré la même dose de fluconazole, mais 2 heures après une dose unique de 400 mg de cimétidine. Après l'administration de la cimétidine, on a noté une baisse significative de l'ASC (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) et de la $C_{max}$ du fluconazole. Dans le cas de l'ASC, la baisse moyenne ± l'E.T. était de 13 % ± 11 % (min.-max. : -3,4 % à 31 %) et dans le cas de la $C_{max}$, elle était de 19 % ± 14 % (min.-max. : –5 % à –40 %). Toutefois, l'administration intraveineuse de 600 à 900 mg de cimétidine pendant une période de 4 heures (à partir d'une heure avant jusqu'à 3 heures après l'administration d'une dose orale unique de 200 mg de de fluconazole) n'a pas

affecté la biodisponibilité ni la pharmacocinétique du fluconazole chez 24 volontaires sains de sexe masculin (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Contraceptifs oraux

Deux études de pharmacocinétique portant sur un contraceptif oral combiné et comportant l'administration de doses multiples de fluconazole ont été réalisées. On n'a relevé aucun effet pertinent sur les taux d'hormones lorsque la dose de fluconazole était de 50 mg; toutefois, à 200 mg de fluconazole par jour, on observait une augmentation de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 40 % et de 24 %, respectivement. Ainsi, la prise multiple de telles doses de fluconazole risque peu de nuire à l'efficacité du contraceptif oral combiné (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Cyclophosphamide

L'association du cyclophosphamide et du fluconazole entraîne une augmentation de la bilirubinémie et de la créatininémie. On peut y recourir, en gardant toutefois à l'esprit la possibilité de tels phénomènes. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue du cyclophosphamide.

Cyclosporine

Le fluconazole peut augmenter de façon significative les taux et l'ASC de la cyclosporine chez les patients ayant reçu une greffe de rein, que leur fonction rénale soit altérée ou non. Il est donc recommandé de surveiller de près les concentrations de cyclosporine de même que la créatininémie chez les patients recevant **DIFLUCAN** et de la cyclosporine. Cette association peut être utilisée, à condition de réduire la posologie de la cyclosporine en fonction de la concentration de cyclosporine observée (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Fentanyl

Un cas de décès ayant pu résulter d'une interaction entre le fentanyl et le fluconazole a été signalé. L'auteur a imputé le décès à une intoxication par le fentanyl. Par ailleurs, au cours d'une étude croisée à répartition aléatoire réalisée auprès de 12 volontaires sains, on a constaté que le fluconazole retardait considérablement l'élimination du fentanyl. Une concentration élevée de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire. Il importe d'être à l'affût d'effets indésirables graves tels que la dépression respiratoire.

Halofantrine

Le fluconazole peut accroître la concentration plasmatique de l'halofantrine parce qu'il inhibe la CYP3A4. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue de l'halofantrine.

Hydrochlorothiazide

Au cours d'une étude sur les interactions d'ordre pharmacocinétique, on a constaté une augmentation de 40 % de la concentration plasmatique du fluconazole chez des volontaires sains traités par cet agent qui avaient reçu en concomitance des doses multiples d'hydrochlorothiazide. Un effet de cette ampleur ne devrait pas commander de modification de la posologie du

fluconazole chez les patients prenant des diurétiques en concomitance (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Hypoglycémiants oraux

Une hypoglycémie d'importance clinique peut être déclenchée par l'administration concomitante de fluconazole et d'un hypoglycémiant oral; on a rapporté un cas de décès par hypoglycémie associé à l'administration concomitante de fluconazole et de glyburide. Le fluconazole diminue la biotransformation du tolbutamide, du glyburide et du glipizide et augmente leur concentration plasmatique. Lorsqu'on administre **DIFLUCAN** en association avec ces agents ou avec d'autres hypoglycémiants oraux de la classe des sulfamides, on doit donc surveiller étroitement la glycémie et modifier au besoin la dose de l'hypoglycémiant (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Inhibiteurs calciques

Certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par la CYP3A4. Le fluconazole peut accroître l'exposition générale aux inhibiteurs calciques. Il est recommandé de vérifier souvent l'apparition d'effets indésirables.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

On observe une augmentation du risque de myopathie et de rhabdomyolyse lorsque le fluconazole est administré à des patients prenant un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase métabolisé par la CYP3A4 – comme l'atorvastatine et la simvastatine – ou par la CYP2C9 – comme la fluvastatine. Si un traitement concomitant est absolument nécessaire, il importe d'être à l'affût des symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et de surveiller les taux de créatine kinase. Il faut mettre fin au traitement par inhibiteur de l'HMG-CoA réductase si on observe une hausse marquée du taux de créatine kinase ou qu'on observe ou confirme la présence d'une myopathie/rhabdomyolyse.

Losartan

Le fluconazole inhibe la biotransformation du losartan en E-3174, métabolite actif responsable en majeure partie de l'effet antagoniste du losartan sur les récepteurs de l'angiotensine II. Il faut donc surveiller continuellement la tension artérielle des patients sous losartan.

Médicaments entraînant l'allongement de l'intervalle QTc

L'administration du fluconazole chez les patients prenant aussi des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 peut s'associer à des hausses de la concentration plasmatique de ces médicaments. En l'absence de renseignements formels à ce sujet, on doit exercer une surveillance étroite lorsqu'on administre de tels médicaments en concomitance avec **DIFLUCAN** (*voir* **PRÉCAUTIONS – Allongement de l'intervalle QT**). **L'emploi concomitant des médicaments énumérés ci-après avec le fluconazole est contre-indiqué.**

Astémizole : L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut réduire la clairance de ce dernier, entraînant une hausse de la concentration plasmatique de l'astémizole, d'où la possibilité d'un allongement de l'intervalle QT et de rares cas de torsades de pointes. L'administration concomitante de ces deux agents est donc contre-indiquée (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Cisapride : On a signalé des accidents cardiaques y compris des torsades de pointes chez des patients ayant reçu en concomitance du fluconazole et du cisapride. Selon les résultats d'une étude comparative, l'administration concomitante de 200 mg de fluconazole 1 fois par jour et de 20 mg de cisapride 4 fois par jour a entraîné une hausse notable de la concentration plasmatique du cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. L'administration de cisapride est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent **DIFLUCAN** (*voir* **CONTRE-INDICATIONS** *et* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Érythromycine : L'association de fluconazole et d'érythromycine pourrait accroître le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, en conséquence, de mort subite d'origine cardiaque. L'administration concomitante de ces deux agents est donc contre-indiquée (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**). Au sein d'une vaste cohorte, on a noté que le taux de mort subite d'origine cardiaque ajusté en fonction de plusieurs variables était 5 fois plus élevé chez les patients qui utilisaient en concomitance un inhibiteur de la CYP3A et de l'érythromycine que chez ceux qui ne prenaient ni inhibiteurs de la CYP3A ni les antibiotiques à l'étude.

Pimozide : Bien qu'on ne dispose pas de résultats d'étude in vitro ou in vivo pour le confirmer, on croit que l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide inhibe la biotransformation de ce dernier. La hausse de la concentration plasmatique de pimozide peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et, dans de rares cas, des torsades de pointes. L'administration conjointe de ces deux agents est donc contre-indiquée (*voir* **PRÉCAUTIONS**).

Quinidine : Bien qu'on ne dispose pas de résultats d'étude in vitro ou in vivo pour le confirmer, on croit que l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine pourrait inhiber la biotransformation de cette dernière. Le traitement par la quinidine a été associé à un allongement de l'intervalle QT et à de rares cas de torsades de pointes. L'administration conjointe de ces deux agents est donc contre-indiquée (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Terfénadine : Des études sur les interactions médicamenteuses ont été menées à la suite de l'apparition de graves troubles du rythme cardiaque dus à l'allongement de l'intervalle QTc chez des patients recevant d'autres antifongiques azolés en concomitance avec de la terfénadine. Au cours d'une de ces études, 6 volontaires sains ont reçu 60 mg de terfénadine 2 fois par jour durant 15 jours. L'administration d'une dose quotidienne de 200 mg dans le cadre d'une étude n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTc. Cependant, une autre étude, au cours de laquelle on a administré des doses quotidiennes de 400 mg et de 800 mg de fluconazole, a démontré que l'administration de doses de 400 mg par jour ou plus augmente significativement la concentration plasmatique de la terfénadine administrée en concomitance. Par conséquent, l'administration conjointe de terfénadine et de doses de 400 mg ou plus de fluconazole est contre-indiquée (*voir* **CONTRE-INDICATIONS** *et* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Il

faut surveiller de près les patients à qui on prescrit conjointement de la terfénadine et des doses multiples de **DIFLUCAN** de moins de 400 mg/jour.

Méthadone

Le fluconazole peut faire augmenter la concentration sérique de méthadone. Un ajustement de la posologie de la méthadone pourrait donc s'imposer.

Phénytoïne

Le fluconazole entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de la phénytoïne. Il est donc recommandé de surveiller attentivement cette dernière chez les patients recevant à la fois **DIFLUCAN** et de la phénytoïne (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Prednisone

On a signalé le cas d'un receveur de greffe hépatique sous prednisone chez lequel est apparue une insuffisance corticosurrénalienne aiguë à l'issue d'un traitement de 3 mois par le fluconazole. On croit que le retrait du fluconazole a causé une intensification de l'activité de la CYP3A4, d'où une biotransformation accrue de la prednisone. Il faut donc être à l'affût de tout signe d'insuffisance corticosurrénalienne après l'arrêt d'un traitement par le fluconazole chez les patients ayant reçu longtemps du fluconazole et de la prednisone en concomitance.

Rifabutine

On a rapporté l'existence d'une interaction entre le fluconazole et la rifabutine, entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de la rifabutine par un facteur pouvant atteindre 80 %. On a signalé des cas d'uvéite chez des patients ayant reçu du fluconazole et de la rifabutine en concomitance. On doit donc surveiller étroitement les patients qui reçoivent à la fois de la rifabutine et **DIFLUCAN** (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Rifampine

La rifampine augmente la biotransformation du fluconazole. Selon la situation clinique, on doit donc envisager la possibilité d'avoir à augmenter la dose de **DIFLUCAN** lorsqu'il est donné en concomitance avec de la rifampine (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Saquinavir

Le fluconacozole a les effets suivants sur le saquinavir : augmentation de l'ASC d'environ 50 %, augmentation de la $C_{max}$ d'environ 55 % et diminution de la clairance d'environ 50 %, par inhibition de la biotransformation hépatique du saquinavir par la CYP3A4 et inhibition de la glycoprotéine P. Un ajustement de la posologie du saquinavir pourrait s'imposer. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue du saquinavir.

Sirolimus

Le fluconazole accroît la concentration plasmatique du sirolimus, vraisemblablement en inhibant la biotransformation de ce dernier par la CYP3A4 et la glycoprotéine P. On peut associer ces deux agents moyennant un ajustement de la posologie du sirolimus en fonction de l'effet observé

ou des concentrations mesurées. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue du sirolimus.

Sulfonylurées

Il a été démontré, chez des volontaires sains, que le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfonylurées à prise orale (comme le chlorpropamide, le glibenclamide, le glipizide et le tolbutamide). Lors d'un traitement concomitant, il est conseillé de vérifier souvent la glycémie et réduire en conséquence la posologie de la sulfonylurée.

Tacrolimus

Le fluconazole inhibe la biotransformation par la CYP3A4 du tacrolimus administré par voie orale, augmentant considérablement sa concentration sérique (pouvant même la multiplier par 5). Or, les taux élevés de tacrolimus sont associés à une néphrotoxicité. Il faut donc modifier la posologie de cet agent en fonction de la concentration mesurée. Chez les patients qui reçoivent à la fois du tacrolimus et **DIFLUCAN**, il importe d'être à l'affût des effets indésirables du tacrolimus, et tout particulièrement de manifestations de néphrotoxicité (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Théophylline

Chez les patients qui reçoivent de fortes doses de théophylline ou qui, pour toute autre raison, sont particulièrement exposés aux effets toxiques de la théophylline, on recommande d'exercer une surveillance étroite, afin de déceler tout signe d'effet toxique de la théophylline au cours d'un traitement concomitant par **DIFLUCAN**. Si des signes de toxicité apparaissent, il est recommandé de modifier le traitement en conséquence. **DIFLUCAN** accroît la concentration sérique de théophylline. Il est donc recommandé de surveiller attentivement cette dernière chez les personnes recevant **DIFLUCAN** et de la théophylline (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Tofacitinib

L'exposition augmente lorsque le tofacitinib est administré en concomitance avec des médicaments entraînant à la fois une inhibition modérée de la CYP3A4 et une inhibition puissante de la CYP2C19 (p. ex., le fluconazole).

Triazolam

Le fluconale inhibe la biotransformation du triazolam (dose unique), augmentant son ASC d'environ 50 %, sa $C_{max}$ de 20 à 32 %, et sa $t_{1/2}$ de 25 à 50 %. Un ajustement de la posologie du triazolam pourrait s'imposer. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue du triazolam.

Vitamine A

On a signalé, chez un patient recevant en même temps de la trétinoïne (dérivé acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables touchant le SNC, s'étant manifestés sous la forme d'un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne et s'étant résorbés à l'arrêt du traitement par le fluconazole. L'association peut être utilisée, mais il importe de garder à l'esprit la possibilité d'effets indésirables sur le SNC.

Voriconazole (inhibiteurs de la CYP2C9, de la CYP2C19 et de la CYP3A4)

Éviter l'administration conjointe de voriconazole et de fluconazole, quelles que soient les doses. Surveiller l'apparition d'effets indésirables ou de manifestations de toxicité du voriconazole, surtout si le traitement par le voriconazole est amorcé dans les 24 heures suivant la prise de la dernière dose de fluconazole (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Zidovudine

Le flucolazole diminue d'environ 45 % la clairance de la zidovudine administrée par voie orale, augmentant sa $C_{max}$ et son ASC de 84 % et de 74 %, respectivement. On note également une prolongation de la demi-vie de la zidovudine, d'environ 128 %. On doit donc surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables reliés à la prise de zidovudine chez les patients recevant aussi du fluconazole. Il pourrait y avoir lieu d'envisager une diminution de la posologie de la zidovudine (*voir* **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

On n'a pas encore mené d'études sur les interactions avec des médicaments autres que ceux mentionnés ci-dessus. Cependant, de telles interactions peuvent se produire.

**Interaction entre le médicament et les résultats d'analyse**

Il n'y a aucune interaction connue.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Chez certains patients, surtout ceux qui ont une maladie sous-jacente grave telle que le sida ou le cancer, on a observé une variation des résultats d'exploration des fonctions hématologique et rénale, ainsi que des anomalies hépatiques (*voir* **MISE EN GARDE** *et* **PRÉCAUTIONS**) durant un traitement par le fluconazole et des agents de comparaison, mais on n'a pas clairement établi la portée clinique de ces phénomènes ni leur lien avec le traitement.

**Chez les patientes recevant une seule dose pour une candidose vaginale**

Au cours d'études cliniques comparatives réalisées aux États-Unis, 448 femmes présentant une candidose vaginale ont été traitées au moyen d'une dose unique de 150 mg de **DIFLUCAN**. Le taux global de manifestations indésirables possiblement imputables à **DIFLUCAN** s'est établi à 26 %. Chez les 422 patientes traitées par un témoin actif, ce taux était de 16 %. Les effets indésirables du traitement signalés le plus souvent par les patientes ayant reçu une dose de 150 mg de fluconazole pour le traitement d'une vaginite étaient les suivants : céphalées (13 %), nausée (7 %) et douleurs abdominales (6 %). Autres effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patientes : diarrhée (3 %), dyspepsie (1 %), étourdissements (1 %) et dysgueusie (1 %). La plupart des effets indésirables signalés étaient légers ou modérés. De rares cas d'œdème angioneurotique et de réaction anaphylactique ont été signalés depuis la mis sur le marché du produit.

### CHEZ L'ADULTE

Lors d'essais cliniques menés chez plus de 4000 malades qui ont reçu **DIFLUCAN (fluconazole)** pendant 7 jours ou plus, on a observé des effets indésirables dans 16 % des cas.

On a dû mettre fin au traitement chez 1,5 % des malades traités à cause des effets indésirables et chez 1,3 %, à cause d'anomalies des résultats d'analyses.

On a observé une plus grande fréquence d'effets indésirables chez les sujets infectés par le VIH (21 %) que chez les sujets non infectés (13 %); cependant, l'expression des effets indésirables du fluconazole s'est révélée comparable. La proportion de malades ayant abandonné le traitement à cause des effets indésirables a été similaire dans les 2 groupes (1,5 %).

Les effets indésirables les plus graves observés lors des essais cliniques avec **DIFLUCAN** ont été les suivants :

1. les atteintes cutanées exfoliatives et
2. la nécrose hépatique.

Étant donné que la plupart des patients souffraient d'une maladie sous-jacente grave (principalement de sida et de cancer), pour laquelle ils recevaient de nombreux médicaments pouvant exercer un effet hépatotoxique ou s'associant à une atteinte cutanée exfoliative, la relation de cause à effet entre ces réactions et le fluconazole n'est pas clairement établie. Deux cas de nécrose hépatique et un cas d'atteinte cutanée exfoliative (syndrome de Stevens-Johnson) ont eu une issue fatale (*voir* **MISE EN GARDE**).

La liste ci-dessous regroupe les effets indésirables reliés au traitement qui se sont manifestés à une fréquence de 1 % ou plus chez les 4048 sujets ayant reçu du fluconazole au cours des études cliniques d'une durée de 7 jours ou plus :

Systèmes nerveux central et périphérique : céphalées (1,9 %)
Peau et annexes cutanées : éruption cutanée (1,8 %)
Appareil digestif : douleurs abdominales (1,7 %), diarrhée (1,5 %), nausées (3,7 %) et vomissements (1,7 %)
Système hépatobiliaire : augmentation des taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase ou de phosphatases alcalines

Les autres effets indésirables cliniques énumérés ci-dessous, qui sont regroupés en fonction de l'appareil ou du système en cause, se sont produits moins fréquemment (entre 0,2 % et < 1 %).

Peau et annexes cutanées : prurit, urticaire, éruption iatrogène
Appareil locomoteur : myalgie
Systèmes nerveux central et périphérique : convulsions, étourdissements, paresthésies, tremblements, vertiges et crises épileptiques
Système nerveux autonome : sécheresse de la bouche et hausse de la sudation
Psychisme : insomnie et somnolence
Appareil digestif : anorexie, constipation, dyspepsie et flatulence
Foie et voies biliaires : cholostase, augmentation de la bilirubinémie et ictère
Appareil sensoriel : dysgueusie
Hématopoïèse : anémie
Autres : fatigue, malaise, asthénie et fièvre

Réactions immunitaires : on a rapporté de rares cas d'anaphylaxie.

*Système hépatobiliaire :* Tant au cours des essais cliniques qu'après la commercialisation de **DIFLUCAN**, on n'a signalé que de rares cas de réactions hépatiques graves en cours de traitement (*voir* **MISE EN GARDE**), qui allaient d'une légère élévation transitoire des taux de transaminases à la mort, en passant par l'hépatite clinique, la cholostase et l'insuffisance hépatique fulminante. Les réactions hépatiques fatales se sont surtout produites chez des patients ayant une maladie sous-jacente grave (principalement le sida ou le cancer) et prenant souvent plusieurs médicaments en concomitance. Les réactions hépatiques passagères, y compris l'hépatite et l'ictère, se sont produites chez des patients ne présentant aucun autre facteur de risque connu. Dans chacun de ces cas, la fonction hépatique a repris son état initial à l'arrêt du traitement par **DIFLUCAN**.

Durant deux essais comparatifs visant à évaluer l'efficacité de **DIFLUCAN** pour la prévention des récurrences de méningite cryptococcique, on a observé une augmentation statistiquement significative de la médiane des taux d'AST (SGOT) par rapport à la valeur initiale (qui variait entre 30 et 41 UI/L dans un essai, et entre 34 et 66 UI/L dans l'autre). La fréquence globale des hausses du taux sérique de transaminases jusqu'à des valeurs dépassant 8 fois la limite supérieure de la normale était d'environ 1 % chez les patients traités par le fluconazole au cours des essais cliniques. Ces élévations se sont produites chez des patients atteints d'une maladie sous-jacente grave, principalement le sida ou le cancer, qui, pour la plupart, prenaient plusieurs médicaments en concomitance dont bon nombre étaient clairement hépatotoxiques. La fréquence d'élévation anormale des taux de transaminases était plus importante chez les patients qui, outre **DIFLUCAN,** prenaient au moins l'un des médicaments suivants : rifampine, phénytoïne, isoniazide, acide valproïque et sulfamides hypoglycémiants oraux.

**Données obtenues après la commercialisation**
De plus, les effets indésirables énumérés ci-dessous se sont produits dans des conditions où la relation de cause à effet est incertaine (par ex. essais sans insu, ou durant la période postérieure à la commercialisation) :

Système cardiovasculaire : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes (*voir* **PRÉCAUTIONS – Allongement de l'intervalle QT**)
Organisme entier : asthénie, fatigue, fièvre, malaise et urticaire
Systèmes nerveux central et périphérique : crises convulsives, étourdissements
Peau et annexes cutanées : alopécie, pustulose exanthématique aiguë généralisée, œdème du visage, atteintes cutanées exfoliatives, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante suraiguë, dermatite exfoliative (*voir* **MISE EN GARDE**), éruptions iatrogènes et sudation accrue
Appareil digestif : cholostase, xérostomie, lésions hépatocellulaires, dyspepsie, vomissements
Systèmes hématopoïétique et lymphatique : leucopénie, y compris la neutropénie et l'agranulocytose, et thrombopénie
Système immunitaire : rares cas d'anaphylaxie se manifestant par un œdème angioneurotique, un œdème du visage et un prurit
Foie et voies biliaires : hépatotoxicité, rarement mortelle, insuffisance hépatique, nécrose hépatocellulaire, hépatite et lésions hépatocellulaires

Métabolisme : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie et hypokaliémie
Appareil locomoteur : myalgie
Système nerveux : tremblements, insomnie, paresthésie, somnolence, vertige
Organes sensoriels : dysgueusie

**Anomalies des constantes biologiques**

Fonction hépatique

On a observé une hausse d'importance clinique de la concentration des constantes biologiques suivantes : ASAT (SGOT) : 1 %, ALAT (SGPT) : 1,2 %, phosphatase alcaline : 1,2 % et bilirubinémie totale : 0,3 %. La hausse de la teneur en aminotransférases du plasma n'était fonction ni de l'âge du patient ni de la voie d'administration (voies orale ou intraveineuse). Cependant, on a observé qu'elle était supérieure chez les malades qui recevaient **DIFLUCAN** en concomitance avec un ou plusieurs des médicaments suivants : rifampicine, phénytoïne, isoniazide, acide valproïque ou un hypoglycémiant oral. De plus, on a constaté que les hausses d'importance clinique étaient plus fréquentes chez les patients 1) qui présentaient déjà une élévation de l'ASAT ou de l'ALAT supérieure à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (> 3 x l.s.n.) au moment de leur admission à l'étude (valeur initiale); 2) qui ont fait une hépatite à un moment ou l'autre au cours de l'étude et 3) chez ceux qui étaient alcooliques. La fréquence globale des hausses du taux sérique de transaminases jusqu'à des valeurs dépassant 8 fois la limite supérieure de la normale était d'environ 1 %, chez les patients traités par **DIFLUCAN** au cours des essais cliniques (*voir* le tableau I).

**TABLEAU I**

| CONSTANTES BIOLOGIQUES | N$^{BRE}$* DE PATIENTS | TAUX GLOBAL D'ANOMALIES | N$^{BRE}$ DE PATIENTS | TAUX GLOBAL D'ANOMALIES |
|---|---|---|---|---|
| | | VALEUR INITIALE > 3 × L.S.N. | | VALEUR INITIALE < 3 X L.S.N. |
| ASAT | 53 | 9,4 | 3007 | 4,2 |
| ALAT | 65 | 3,1 | 2874 | 4,8 |
| | | CAS D'HÉPATITE | | ABSENCE D'HÉPATITE |
| ASAT | 160 | 10,6 | 2900 | 3,9 |
| ALAT | 140 | 11,4 | 2799 | 4,4 |
| | | ALCOOLISME | | ABSENCE D'ALCOOLISME |
| ASAT | 42 | 9,5 | 3018 | 4,2 |
| ALAT | 40 | 10 | 2899 | 4,7 |
| | | TRAITEMENT AU FLUCONAZOLE I.V. | | AUCUN TRAITEMENT AU FLUCONAZOLE I.V. |
| ASAT | 144 | 5,6 | 2916 | 4,2 |
| ALAT | 139 | 5 | 2800 | 4,7 |
| | | ÂGÉS DE ≥ 65 ANS | | ÂGÉS DE < 65 ANS |
| ASAT | 277 | 4,3 | 2783 | 4,3 |
| ALAT | 258 | 3,9 | 2681 | 4,8 |

*À NOTER : On a inclus dans ce tableau uniquement les patients chez qui on a déterminé les constantes biologiques avant l'étude et au cours du traitement.

Fonction rénale

On a observé une hausse d'importance clinique des constantes biologiques suivantes chez les patients : azote uréique sanguin (0,4 %) et créatininémie (0,3 %).

Hématologie

On a observé des écarts d'importance clinique par rapport aux valeurs initiales de certaines constantes sanguines qui pourraient être reliés à **DIFLUCAN** chez les patients dans les proportions suivantes : hémoglobinémie (0,5 %), numération leucocytaire (0,5 %) et numération plaquettaire (0,6 %).

**CHEZ L'ENFANT**

La nature et la fréquence des effets indésirables et des anomalies des constantes biologiques observées au cours des essais cliniques réalisés chez l'enfant sont comparables à celles notées chez l'adulte.

Au cours d'essais cliniques de phase II et III menés aux États-Unis et en Europe, on a traité 577 jeunes patients âgés de 1 jour à 17 ans à l'aide de **DIFLUCAN** à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg/jour durant une période allant jusqu'à 1616 jours. On a observé des effets indésirables liés au traitement chez 13 % des enfants. Les vomissements (5,4 %), la douleur abdominale (2,8 %), les nausées (2,3 %) et la diarrhée (2,1 %) ont été les effets le plus souvent rapportés. On a mis fin au traitement chez 2,6 % des patients à cause de réactions défavorables et chez 1,0 %, à cause d'anomalies des résultats d'analyse de laboratoire. Les anomalies des constantes biologiques étaient en majorité des élévations des taux de transaminases ou de phosphatases alcalines.

**Pourcentage de patients ayant subi des effets indésirables liés au traitement**

| | Fluconazole (n = 577) | Témoin (n = 451) |
|---|---|---|
| Effet indésirable, quel qu'il soit | 13,0 | 9,3 |
| Vomissements | 5,4 | 5,1 |
| Douleur abdominale | 2,8 | 1,6 |
| Nausée | 2,3 | 1,6 |
| Diarrhée | 2,1 | 2,2 |

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

L'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé. On recommande de prendre des mesures générales de soutien.

**Symptômes** : On a rapporté des cas de surdose avec **DIFLUCAN (fluconazole)** qui s'accompagnaient d'hallucinations et d'un comportement paranoïde

**Traitement :** En cas de surdosage, un traitement symptomatique peut suffire (mesures de soutien et lavage d'estomac, au besoin). Le fluconazole est excrété principalement dans l'urine. Une séance d'hémodialyse d'une durée de 3 heures en réduit la concentration plasmatique d'environ 50 %.

Des souris et des rats ayant reçu de fortes doses de fluconazole par voies orale ou intraveineuse ont présenté à l'agonie divers signes non spécifiques : apathie, ataxie, hypoventilation (respiration courte), ptosis, larmoiement, ptyalisme, incontinence urinaire et cyanose. La mort a parfois été précédée de convulsions cloniques.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### VOIES ORALE (COMPRIMÉS ET SUSPENSION) ET INTRAVEINEUSE

Après l'administration par voie orale chez l'humain, **DIFLUCAN (fluconazole)** est bien absorbé; il est excrété principalement sous forme inchangée dans l'urine. La biodisponibilité du fluconazole après administration par voie orale est pratiquement complète (plus de 90 %) et elle ne dépend pas de la dose. Après administration orale, le médicament atteint rapidement sa concentration plasmatique maximale, habituellement 2 heures après la prise. **Étant donné que l'absorption par voie orale est rapide et presque complète, la dose quotidienne de DIFLUCAN est la même pour les voies orale (comprimés et suspension) et intraveineuse.** La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 30 heures (de 20 à 50 heures).

On doit choisir la dose quotidienne et la voie d'administration de **DIFLUCAN** en fonction du micro-organisme en cause, de l'état du malade et de sa réponse au traitement. On doit poursuivre le traitement jusqu'à ce que les constantes biologiques et les signes cliniques indiquent que la mycose évolutive a disparu ou régressé. Un traitement trop court peut entraîner une récurrence de l'infection. Les sidatiques atteints de méningite cryptococcique ou de candidose buccale récurrente ont habituellement besoin d'un traitement d'entretien pour éviter les rechutes.

DANS LES DIRECTIVES PRÉSENTÉES CI-APRÈS, LA DOSE QUOTIDIENNE DE FLUCONAZOLE EST LA MÊME POUR LES VOIES ORALE (COMPRIMÉS ET SUSPENSION) ET INTRAVEINEUSE ÉTANT DONNÉ QUE L'ABSORPTION PAR VOIE ORALE EST RAPIDE ET PRESQUE COMPLÈTE.

### POSOLOGIE RECOMMANDÉE CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ENFANT (*voir aussi* PHARMACOLOGIE)

### TRAITEMENT

#### Dose d'attaque

**Le premier jour du traitement, l'administration d'une dose d'attaque équivalant à deux fois la dose quotidienne habituelle permet d'atteindre une concentration plasmatique près de l'état d'équilibre dès le deuxième jour. Chez les malades souffrant d'une infection aiguë, on recommande d'administrer, le premier jour, une dose d'attaque équivalant à deux fois la dose quotidienne; cependant, cette dose ne doit pas dépasser 400 mg chez l'adulte et 12 mg/kg chez l'enfant.**

Tableau des équivalences posologiques

| Enfants | Adultes |
|---|---|
| 3 mg/kg | 100 mg |
| 6 mg/kg | 200 mg |
| 12 mg/kg* | 400 mg |

*Chez certains enfants plus âgés, le taux d'élimination peut être similaire à celui de l'adulte. On déconseille d'administrer des doses de plus de 600 mg/jour.

| **Lignes directrices recommandées en matière de traitement** | | |
|---|---|---|
| Indication | Chez l'adulte | Chez l'enfant |
| **Candidose buccale** | 100 mg, 1 f.p.j., durant au moins 2 semaines afin de réduire les risques de rechute. | 3 mg/kg, 1 f.p.j., durant au moins 2 semaines afin de réduire les risques de rechute. |
| **Candidose œsophagienne** | De 100 à 200 mg, 1 f.p.j., durant un minimum de 3 semaines, dont 2 semaines au moins après la disparition des symptômes. | De 3 à 6 mg/kg, 1 f.p.j., durant un minimum de 3 semaines, dont 2 semaines au moins après la disparition des symptômes. |
| **Candidose profonde (candidémie et candidoses disséminées)** | De 200 à 400 mg, 1 f.p.j., durant un minimum de 4 semaines, dont 2 semaines au moins après la disparition des symptômes. | Au cours d'un essai non comparatif, sans insu, un petit nombre de patients ont été traités à raison de 6 à 12 mg/kg/jour. |
| **Méningite cryptococcique** | De 200 à 400 mg, 1 f.p.j. Même si on ne connaît pas la durée exacte du traitement de la méningite cryptococcique, on recommande un traitement initial d'au moins 10 semaines. | De 6 à 12 mg/kg, 1 f.p.j. On recommande un traitement initial qui doit se prolonger durant 10 à 12 semaines après qu'on aura obtenu un résultat négatif à la culture du liquide céphalorachidien. |
| **Prévention des récurrences de méningite cryptococcique chez les sidatiques** | 200 mg, 1 f.p.j. | 6 mg/kg, 1 f.p.j. |

**CHEZ LE NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ**

L'administration de **DIFLUCAN** chez des nouveau-nés se limite aux études de pharmacocinétique qui ont été menées chez des prématurés (*voir* **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Compte tenu de la demi-vie prolongée de l'antifongique que l'on a observée chez ces prématurés (durée de la gestation de 26 à 29 semaines), on recommande d'administrer aux nouveau-nés prématurés âgés de 2 semaines ou moins la même dose (en mg/kg) que celle indiquée pour les enfants plus âgés, mais à intervalles de 72 heures. Après l'âge de 2 semaines, on peut passer à un intervalle de 24 heures.

**CHEZ LE NOUVEAU-NÉ**

On ne dispose d'aucun renseignement sur la pharmacocinétique de **DIFLUCAN** chez les nouveau-nés à terme.

**PROPHYLAXIE CHEZ L'ADULTE**

Pour prévenir la candidose chez les receveurs d'une greffe de moelle osseuse, la dose quotidienne recommandée pour **DIFLUCAN** est de 400 mg, une fois par jour. Dans le cas des patients chez qui on prévoit une granulopénie grave (moins de 500 granulocytes neutrophiles par $mm^3$), on devrait amorcer le traitement prophylactique par **DIFLUCAN** plusieurs jours avant le début prévu de la neutropénie et le poursuivre durant 7 jours après que la numération des granulocytes neutrophiles a atteint plus de 1000 cellules par $mm^3$.

**DIFLUCAN** peut être administré par voie orale ou par perfusion intraveineuse. La solution intraveineuse **DIFLUCAN** doit être administrée à un débit maximal d'environ 200 mg à l'heure en perfusion continue (*voir* **MODE D'EMPLOI** *sous la rubrique* **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES)**.

**CHEZ LES PERSONNES EN DYSFONCTION RÉNALE**

Chez l'adulte

Le fluconazole est éliminé principalement par la voie rénale, sous forme inchangée. Chez les malades en dysfonction rénale, on peut administrer une dose d'attaque variant entre 50 et 400 mg (chez l'enfant, voir ci-après). Après cette dose initiale, la dose quotidienne (d'après l'indication) doit correspondre au tableau suivant :

| **Clairance de la créatinine (mL/min)** | **Clairance de la créatinine (mL/s)** | **Fraction de la dose recommandée** |
|---|---|---|
| **> 50** | **> 0,83** | **100 %** |
| **21 – 50 (sans dialyse)** | **0,35 – 0,83 (sans dialyse)** | **50 %** |
| **11 – 20 (sans dialyse)** | **0,18 – 0,34 (sans dialyse)** | **25 %** |
| **Hémodialyse périodique** | **Hémodialyse périodique** | **100 % après chaque séance** |

Les patients dialysés régulièrement doivent recevoir la totalité de la dose recommandée après chaque dialyse; la dose doit par contre être réduite en fonction de la clairance de la créatinine les jours où les patients ne sont pas dialysés.

Dans les cas où l'on ne connaît que la créatininémie, la formule suivante (d'après le sexe, le poids et l'âge du malade) devrait permettre d'estimer la clairance de la créatinine.

| **Calcul de la clairance de la créatinine** | | |
|---|---|---|
| | **mL/min** | **mL/s** |
| Hommes : | $\frac{\text{poids (en kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatininémie (en mg/100 mL)}}$ | $\frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{50 \times \text{créatininémie (µmol/L)}}$ |
| Femmes : | 0,85 × la formule ci-dessus | 0,85 × la formule ci-dessus |

Chez l'enfant

Même si on n'a pas étudié la pharmacocinétique du fluconazole chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale, on recommande en pareil cas de réduire la posologie dans les mêmes proportions que chez l'adulte. On peut se servir de la formule ci-dessous pour estimer la clairance de la créatinine chez l'enfant :

$$K \times \frac{\text{longueur ou taille (en cm)}}{\text{créatininémie (en mg/100 mL)}}$$

(où K = 0,55 chez l'enfant de plus de 1 an et K = 0,45 chez le nouveau-né).

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

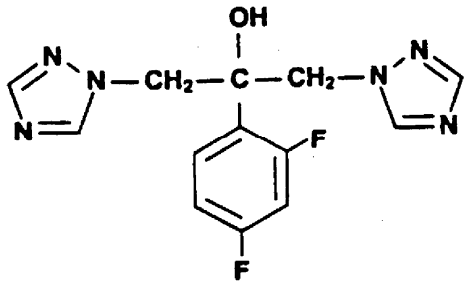
### Description du médicament

Marque(s) déposée(s): **comprimés DIFLUCAN**
**poudre DIFLUCAN pour suspension orale**
**injection DIFLUCAN**

Dénomination commune : fluconazole

Dénomination chimique : (difluoro-2,4 phényl)-2-bis (1H-triazole-1,2,4-yl-1)-1,3 propanol-2

Formule développée :




Formule moléculaire : $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

Poids moléculaire : 306,3

Description
Le fluconazole est un solide blanc cristallin qui se dissout entièrement dans le méthanol, qui est soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans l'acide chlorhydrique 0,1 molaire et dans l'éthanol, peu soluble dans l'eau et la solution physiologique salée (solution saline) et très peu soluble dans l'hexane.

Le fluconazole est une base très faible dont le pKa est de 1,76 à 24 °C. Par conséquent, à un pH de 3,5 ou plus, il sera essentiellement dépourvu d'ions hydrogène. Point de fusion = 140,3 °C. Le logarithme P du coefficient de partage = +0,5.

### Composition
Les **comprimés DIFLUCAN**[§] (de couleur rose) renferment 50 ou 100 mg de fluconazole. Les comprimés renferment également les excipients suivants : cellulose microcristalline, phosphate dicalcique anhydre, polyvidone, croscarmellose sodique, laque d'aluminium de couleur rouge n° 40 (F.D.C.) et stéarate de magnésium.
[§] *Non commercialisés au Canada*

La **poudre DIFLUCAN pour suspension orale** renferme 350 mg de fluconazole et les excipients suivants : sucrose, citrate de sodium, acide citrique, benzoate de sodium, bioxyde de titane, silice colloïdale, gomme de xanthane et parfum d'orange naturel. Une fois reconstitué avec de l'eau (24 mL), un millilitre de suspension à parfum d'orange renferme 10 mg de fluconazole (soit l'équivalent de 50 mg de fluconazole par 5 mL).

L'**injection DIFLUCAN** pour perfusion intraveineuse est stérile. Elle renferme 2 mg de fluconazole par millilitre de solution; elle est rendue iso-osmotique par l'addition de 9 mg de chlorure de sodium par millilitre.

**MODE D'EMPLOI**
**POUDRE DIFLUCAN POUR SUSPENSION ORALE**
Ne préparer la suspension qu'au moment de l'administrer : Tapoter le flacon de façon à détacher la poudre de la paroi. Ajouter 24 mL d'eau et agiter vigoureusement pour obtenir une suspension (35 mL). Une cuillerée de 5 mL renferme 50 mg de fluconazole, à une concentration de 10 mg/mL, pour un total de 350 mg de fluconazole par flacon. Bien agiter la suspension avant l'emploi.

**MODE D'EMPLOI**
**INJECTION DIFLUCAN**
Avant de l'administrer, examiner la solution à la recherche de particules ou de toute altération de la coloration. Ne pas administrer la solution si elle est trouble ou si on peut y voir un dépôt.

Considérer le contenu comme non stérile si la bague de métal a été brisée**.** LE CONTENU D'UNE FIOLE NE PEUT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ EN PLUSIEURS DOSES. Jeter toute fraction inutilisée une fois que la bague est brisée.

Relier la fiole d'**injection DIFLUCAN** (fluconazole) à une perfuseuse et installer un dispositif de prise d'air à travers le bouchon de caoutchouc. Le débit de perfusion de l'**injection DIFLUCAN** ne doit pas excéder 200 mg à l'heure. Vidanger la solution intraveineuse **DIFLUCAN** qui reste dans la perfuseuse à l'aide d'une solution saline stérile normale. Étant donné que **DIFLUCAN** est présenté sous forme de solution saline, on doit tenir compte du débit de perfusion chez les patients devant restreindre leur apport sodique et hydrique.

**Incompatibilité**
On recommande d'administrer séparément l'**injection DIFLUCAN** pour perfusion intraveineuse.

**Compatibilité**
Compatibilité avec les dispositifs d'administration
L'**injection DIFLUCAN** pour perfusion intraveineuse peut être administrée (sans risque d'absorption) à l'aide des perfuseuses munies d'un cathéter d'administration en plastique PVC, d'un embout Luer Lock (en oxyde de phénylène modifié), d'un régulateur de débit en latex, d'une chambre de goutte à goutte en polypropylène et d'un perforateur en polypropylène également.

## FORMES PHARMACEUTIQUES

### PRÉSENTATION

Les **comprimés**[§] **DIFLUCAN (fluconazole)** de couleur rose renferment 50 ou 100 mg de fluconazole. Ils sont offerts en flacons de polyéthylène opaque renfermant 50 ou 100 comprimés.
[§] *Non commercialisé au Canada*

La **poudre DIFLUCAN pour suspension orale :** Une fois la suspension à parfum d'orange reconstituée, une cuillerée de 5 mL renferme 50 mg de fluconazole. La poudre est présentée en flacons de PEHD de 35 mL renfermant 350 mg de fluconazole.

L'**injection DIFLUCAN** est présentée dans une solution aqueuse stérile pour perfusion directe. Chaque mL renferme 2 mg de fluconazole et 9 mg de chlorure de sodium. La solution est offerte en fioles de verre transparent de 100 mL, ce qui correspond à 200 mg de fluconazole. Les fioles sont scellées à l'aide d'un bouchon de caoutchouc.

### CONSERVATION

On doit conserver les **comprimés**[§] **DIFLUCAN (fluconazole)** à 50 et à 100 mg à une température se situant entre 15 et 30 °C.
[§] *Non commercialisé au Canada*

La **poudre DIFLUCAN pour suspension orale (fluconazole)** à 50 mg/5 mL :
Avant reconstitution (produit en poudre) : Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C.
Après reconstitution : La suspension reconstituée est stable durant 14 jours à une température se situant entre 5 et 30 °C. Craint le gel. Bien agiter avant l'administration. Jeter la suspension après 2 semaines (14 jours).

On doit conserver l'**injection DIFLUCAN (fluconazole)** à 2 mg/mL à une température se situant entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.

## ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

*Contraceptifs oraux :* On a donné une seule dose de contraceptifs oraux avant et après l'administration par voie orale de 50 mg **DIFLUCAN** 1 fois par jour pendant 10 jours à 10 femmes en bonne santé. On n'a pas relevé de variation significative de l'ASC de l'éthinylœstradiol ou du lévonorgestrel après l'administration de 50 mg de **DIFLUCAN**. L'augmentation moyenne de l'ASC a été de 6 % pour l'éthinylœstradiol (min.-max. : –47 % à 108 %) et de 17 % pour le lévonorgestrel (min.-max. : –33 % à 141 %) (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

Dans une deuxième étude, durant 2 périodes de 10 jours, 25 femmes en santé ont reçu des doses quotidiennes de 200 mg de fluconazole ou d'un placebo. Un intervalle de 1 mois séparait les deux périodes de traitement; toutes les femmes ont reçu **DIFLUCAN** durant une période donnée et un placebo durant l'autre période. L'ordre des périodes d'administration du médicament ou du placebo était aléatoire. De plus, les femmes ont reçu une dose unique d'un contraceptif oral à

base de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol le dernier jour de chaque période, c'est-à-dire le 10e jour. Après l'administration de 200 mg de **DIFLUCAN**, la hausse moyenne de l'ASC du lévonorgestrel a été de 25 % (min.-max. : –12 % à 82 %), par rapport au placebo, tandis que la hausse moyenne de la même variable pour l'éthinylœstradiol a été de 38 % (min.-max. : –11 % à 101 %) par rapport au placebo. La différence entre ces augmentations et les résultats enregistrés avec le placebo s'est révélée significative sur le plan statistique.

Au cours d'une troisième étude, on a évalué l'interaction éventuelle résultant de l'administration d'une dose de 300 mg de fluconazole, 1 fois par semaine, à 21 femmes en santé prenant un contraceptif oral à base d'éthinylœstradiol et de noréthindrone. Durant cette étude comparative avec placebo, à double insu, avec répartition aléatoire et double permutation portant sur trois cycles de prise des contraceptifs oraux, le fluconazole a occasionné une légère augmentation de l'ASC moyenne de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone, par rapport au placebo : elle était de l'ordre de 24 % (IC à 95 % : 18-31 %) et de 13 % (IC à 95 % : 8-18 %), respectivement. Par rapport au placebo, le fluconazole n'a pas causé de diminution des valeurs individuelles de l'ASC de l'éthinylœstradiol. Quant aux valeurs individuelles de l'ASC de la noréthindrone, elles ont diminué très légèrement (de moins de 5 %) chez 3 des 21 sujets à la suite du traitement par le fluconazole.

*Cimétidine :* On a d'abord administré **DIFLUCAN** en dose orale unique de 100 mg; on l'a ensuite administré 2 heures après une dose unique de 400 mg de cimétidine chez 6 volontaires sains de sexe masculin. Après l'administration de la cimétidine, on a noté une baisse significative de l'ASC et de la $C_{max}$ du fluconazole. L'ASC du fluconazole a subi une baisse moyenne ± l'E.T. de 13 % ± 11 % (min.-max. : –3,4 % à –31 %) et la $C_{max}$ a diminué de 19 % ± 14 % (min.-max. : –5 % à –40 %). Toutefois, l'administration intraveineuse de 600 à 900 mg de cimétidine pendant une période de 4 heures (à partir d'une heure avant jusqu'à 3 heures après l'administration d'une dose orale unique de 200 mg de **DIFLUCAN**) n'a pas affecté la biodisponibilité ni la pharmacocinétique du fluconazole chez 24 volontaires sains de sexe masculin (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Antiacide :* L'administration de Maalox$^{MD}$ (20 mL) à 14 volontaires sains de sexe masculin, immédiatement avant une dose unique de 100 mg de fluconazole, n'a pas eu d'effet sur l'absorption ni sur l'élimination de ce dernier.

*Hydrochlorothiazide :* L'administration concomitante de **DIFLUCAN** (dose orale de 100 mg) et d'hydrochlorothiazide (50 mg), durant 10 jours, à 13 volontaires sains a entraîné une hausse significative de l'ASC et de la $C_{max}$ du fluconazole, comparée à l'administration de **DIFLUCAN** seul. Les hausses moyennes ± l'E.T. de l'ASC et de la $C_{max}$ du fluconazole ont été de 45 % ± 31 % (min.-max. : 19 % à 114 %) et de 43 % ± 31 % (min.-max. : 19 % à 122 %) respectivement. Ces changements sont attribués à une baisse moyenne ± l'E.T. de la clairance rénale de 30 % ± 12 % (min.-max. : –10 % à –50 %) (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Rifampine :* On a administré une dose quotidienne de 600 mg de rifampine à 8 volontaires sains de sexe masculin durant 15 jours, puis on leur a donné une dose unique de 200 mg de **DIFLUCAN**. On a alors observé une baisse significative de l'ASC du fluconazole et une hausse

significative de sa clairance orale apparente. La baisse moyenne ± l'E.T. de l'ASC du fluconazole a été de 23 % ± 9 % (min.-max. : –13 % à –42 %). Sa clairance orale apparente a augmenté de 32 % ± 17 % (min.-max. : 16 % à 72 %). La demi-vie du fluconazole a subi une baisse, passant de 33,4 ± 4,4 heures à 26,8 ± 3,9 heures (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Warfarine :* Comparé à l'administration de la warfarine seule, il y a eu une hausse significative du temps de prothrombine (aire sous la courbe du temps de prothrombine en fonction du temps) après l'administration d'une dose unique de warfarine (15 mg) à 13 volontaires sains de sexe masculin lors d'un essai clinique, après qu'ils eurent reçu **DIFLUCAN**, à raison d'une dose orale quotidienne de 200 mg, durant 14 jours. On a noté une augmentation moyenne ± l'E.T. du temps de prothrombine (aire sous la courbe du temps de prothrombine en fonction du temps) de 7 % ± 4 % (min.-max. : –2 % à 13 %). La moyenne est calculée selon les résultats obtenus chez 12 sujets, 1 des 13 volontaires ayant vu son temps de prothrombine doubler.

*Phénytoïne :* On a déterminé l'ASC de la phénytoïne après 4 jours d'administration de ce médicament (une dose orale quotidienne de 200 mg durant 3 jours, puis une dose intraveineuse unique de 250 mg), avec ou sans administration concomitante de **DIFLUCAN** (une dose orale quotidienne de 200 mg durant 16 jours), chez 10 volontaires sains de sexe masculin. Il s'est produit une hausse significative moyenne ± l'E.T. de l'ASC de la phénytoïne de 88 % ± 68 % (min.-max. : 16 % à 247 %). À cause de l'élimination intrinsèquement non linéaire de la phénytoïne, on ne connaît pas l'importance de cette interaction en termes absolus (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Cyclosporine :* On a déterminé l'ASC et la $C_{max}$ de la cyclosporine avant et après l'administration quotidienne de 200 mg de fluconazole durant 14 jours chez 8 receveurs d'une greffe de rein qui étaient traités par la cyclosporine depuis au moins 6 mois et recevaient une dose stable de ce médicament depuis au moins 6 semaines. Après l'administration du fluconazole, il s'est produit une hausse significative de l'ASC, de la $C_{max}$ et de la $C_{min}$ (concentration sur une période de 24 heures) de la cyclosporine, de même qu'une baisse significative de sa clairance orale apparente. La hausse moyenne ± l'E.T. de l'ASC a été de 92 % ± 43 % (min.-max. : 18 % à 147 %). La hausse de la $C_{max}$ a été de 60 % ± 48 % (min.-max. : –5 % à 133 %), et celle de la $C_{min}$, de 157 % ± 96 % (min.-max. : 33 % à 360 %). La baisse de la clairance orale apparente a été de 45 % ± 15 % (min.-max. : –15 % à –60 %) (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Zidovudine :* Les concentrations plasmatiques de la zidovudine ont été déterminées à deux occasions (avant et après l'administration d'une dose quotidienne de 200 mg de fluconazole durant 15 jours) chez 13 volontaires atteints du sida ou du para-sida (ARC), recevant une dose stable de zidovudine depuis au moins 2 semaines. Après l'administration du fluconazole, l'ASC de la zidovudine a subi une hausse significative moyenne ± l'E.T. de 20 % ± 32 % (min.-max. : –27 % à 104 %). Le rapport entre le métabolite (GZDV) et la substance mère a connu une baisse significative, passant de 7,6 ± 3,6 à 5,7 ± 2,2 après l'administration de fluconazole (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Théophylline :* On a déterminé la pharmacocinétique de la théophylline à partir de l'administration d'une dose intraveineuse unique d'aminophylline (6 mg/kg) avant et après l'administration d'une dose orale quotidienne de 200 mg de fluconazole durant 14 jours chez 16 volontaires sains de sexe masculin. On a observé une hausse significative de l'ASC, de la $C_{max}$ et de la demi-vie de la théophylline, accompagnée d'une baisse de la clairance. L'ASC moyenne ± l'E.T. a subi une hausse de 21 % ± 16 % (min.-max. : –5 % à 48 %). La hausse de la $C_{max}$ a été de l'ordre de 13 % ± 17 % (min.-max. : –13 % à 40 %). La clairance de la théophylline a diminué de 16 % ± 11 % (min.-max. : –32 % à 5 %). La demi-vie de la théophylline est passée de 6,6 ± 1,7 heures à 7,9 ±1,5 heures (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Terfénadine :* Six volontaires sains ont reçu 60 mg de terfénadine 2 fois par jour durant 15 jours. On leur a également administré une dose quotidienne de 200 mg de fluconazole du 9$^{e}$ au 15$^{e}$ jour. Le fluconazole n'a pas modifié la concentration plasmatique de la terfénadine. L'ASC du métabolite acide de la terfénadine a subi une hausse de 36 % ± 36 % (min.-max. : 7 % à 102 %), du 8$^{e}$ au 15$^{e}$ jour avec l'administration concomitante du fluconazole. Il n'y a eu aucun changement de la repolarisation cardiaque selon les mesures de l'intervalle QTc effectuées par la méthode de Holter. Cependant, une autre étude, au cours de laquelle on a administré des doses quotidiennes de 400 mg et de 800 mg de **DIFLUCAN**, a démontré que l'administration de doses de 400 mg par jour ou plus augmente significativement la concentration plasmatique de la terfénadine administrée en concomitance (*voir* **CONTRE-INDICATIONS** *et* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Hypoglycémiants oraux :* Les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique de trois sulfamides hypoglycémiants oraux, le tolbutamide, le glipizide et le glyburide, ont été évalués dans trois études comparatives avec placebo menées chez des volontaires sains. Tous les sujets ont reçu le sulfamide seul en dose unique, puis ils ont reçu une autre dose après l'administration de **DIFLUCAN**, à raison de 100 mg par jour durant 7 jours. Dans ces trois études, 22 des 46 sujets ayant reçu **DIFLUCAN** (47,8 %), et 9 des 22 sujets ayant reçu un placebo (40,1 %) ont souffert de symptômes d'hypoglycémie (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

<u>*Glipizide*</u> : L'ASC et la $C_{max}$ du glipizide (dose unique de 2,5 mg) ont augmenté de façon significative après l'administration du fluconazole à 13 volontaires sains de sexe masculin. Les hausses moyennes ± l'E.T. de l'ASC et de la $C_{max}$ ont été de 49 % ± 13 % (min.-max. : 27 % à 73 %) et de 19 % ± 23 % (min.-max. : –11 % à 79 %) respectivement (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

<u>*Glyburide*</u> : L'ASC et la $C_{max}$ du glyburide (dose unique de 5 mg) ont augmenté de façon significative après l'administration du fluconazole à 20 volontaires sains de sexe masculin. Les hausses moyennes ± l'E.T. de l'ASC et de la $C_{max}$ ont été de 44 % ± 29 % (min.-max. : –13 % à 115 %) et de 19 % ± 19 % (min.-max. : –23 % à 62 %) respectivement. On a dû administrer du glucose par voie orale à 5 sujets ayant reçu du glyburide après 7 jours d'administration de fluconazole (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

<u>*Tolbutamide*</u> : Chez 13 volontaires sains de sexe masculin, il s'est produit une hausse significative de l'ASC et de la $C_{max}$ du tolbutamide (dose unique de 500 mg) à la suite de l'administration du fluconazole. La hausse moyenne ± l'E.T. de l'ASC du tolbutamide a été de 26 % ± 9 % (min.-max. : 12 % à 39 %) et celle de la $C_{max}$ a été de 11 % ± 9 % (min.-max. : −6 % à 27 %) (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Rifabutine :* On a rapporté l'existence d'une interaction entre le fluconazole et la rifabutine administrés conjointement, entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de la rifabutine (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Tacrolimus :* On a rapporté l'existence d'une interaction entre le fluconazole et le tacrolimus administrés conjointement, entraînant une augmentation de la concentration plasmatique du tacrolimus (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Cisapride :* Au moyen d'une étude comparative avec placebo, à répartition aléatoire et comportant l'administration de doses multiples, on a examiné l'interaction possible entre le fluconazole et le cisapride. Ainsi, deux groupes de 10 sujets sains ont reçu 200 mg de fluconazole ou un placebo chaque jour. Ils ont commencé à prendre du cisapride (20 mg, 4 fois par jour), après 7 jours de prise du fluconazole ou du placebo. Après une seule dose de fluconazole, on a observé une hausse de 101 % de l'ASC du cisapride et de 91 % de sa $C_{max}$. Après plusieurs doses de fluconazole, on a observé des hausses de 192 % et de 154 % des mêmes paramètres. Le fluconazole a de plus allongé significativement l'intervalle QTc chez les sujets qui avaient reçu 20 mg de cisapride, 4 fois par jour, pendant 5 jours (*voir* **CONTRE-INDICATIONS** *et* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Midazolam :* On a étudié l'effet du fluconazole sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du midazolam au cours d'un essai croisé avec répartition aléatoire réunissant 12 volontaires. Le jour 1, les sujets prenaient un placebo ou 400 mg de fluconazole; du jour 2 au jour 6, ils en recevaient 200 mg par jour, En outre, les sujets ont reçu du midazolam à la dose de 7,5 mg par voie orale le jour 1, de 0,05 mg/kg par voie i.v. le jour 4, puis de 7,5 mg par voie orale le jour 6. Le fluconazole a réduit de 51 % la clairance du midazolam administré par voie i.v. Le jour 1, le fluconazole a provoqué des hausses de l'ASC et de la $C_{max}$ du midazolam de 259 % et de 150 %, respectivement. Le jour 6, les mêmes paramètres avaient augmenté de 259 % et de 74 %. L'administration orale du midazolam s'est traduite par une augmentation significative de ses effets psychomoteurs, mais l'administration i.v. n'a pas entraîné de changement notable sur ce plan. Au cours d'une étude comparative avec double placebo, répartition aléatoire et permutation des sujets réalisée en trois phases, on a déterminé l'effet de la voie d'administration du fluconazole sur l'interaction entre le fluconazole et le midazolam. Selon la phase, les sujets ont reçu 400 mg de fluconazole par voie orale et une solution physiologique par voie i.v.; un placebo par voie orale et 400 mg de fluconazole par voie i.v.; un placebo par voie orale et une solution physiologique par voie i.v. À la suite de l'administration du fluconazole/placebo, les sujets recevaient 7,5 mg de midazolam par voie orale. L'ASC et la $C_{max}$ du midazolam étaient significativement plus élevées après l'administration orale qu'après l'administration i.v. du fluconazole. Le fluconazole administré par voie orale a provoqué des hausses respectives de 272 % et de 129 % de l'ASC et de la $C_{max}$ du midazolam. Administré par voie i.v., il a entraîné des élévations de 244 % et de 79% des mêmes paramètres. Les administrations orale et i.v. du

fluconazole ont toutes deux accru les effets (pharmacodynamie) du midazolam (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Azithromycine :* On a réalisé une étude ouverte avec triple permutation et répartition aléatoire auprès de 18 sujets sains, afin d'évaluer l'effet d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine administrée par voie orale sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 800 mg de fluconazole administrée par voie orale, ainsi que les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique de l'azithromycine. On n'a noté aucune interaction importante d'ordre pharmacocinétique entre les deux agents (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

*Voriconazole (inhibiteurs de la CYP2C9, de la CYP2C19 et de la CYP3A4) :* L'administration orale conjointe de voriconazole (400 mg toutes les 12 heures pendant 1 jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole (400 mg le jour 1, puis 200 mg toutes les 24 heures pendant 4 jours) à 6 hommes en bonne santé a amené une augmentation moyenne de la $C_{max}$ et de l'ASC du voriconazole de 57 % (IC à 90 % : 20 %, 107 %) et de 79 % (IC à 90 % : 40 %, 128 %), respectivement. Au cours d'un suivi d'étude clinique réunissant 8 sujets en bonne santé, le fait de réduire la dose ou la fréquence d'administration du voriconazole et du fluconazole n'a ni éliminé ni atténué cet effet. C'est pourquoi il est déconseillé d'administrer le voriconazole et le fluconazole en concomitance, à quelque dose que ce soit (*voir* **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

## MICROBIOLOGIE

Le fluconazole est un antifongique polaire à deux cycles triazole qui exerce un effet fongistatique in vitro contre diverses espèces de champignons, y compris les levures, et in vivo contre une vaste gamme de mycoses profondes et superficielles.

Comme les autres antifongiques azolés, le fluconazole semble plus efficace in vivo qu'in vitro contre la plupart des champignons. Qu'il ait été administré par la voie orale ou intraveineuse, le fluconazole s'est montré efficace contre diverses mycoses provoquées chez l'animal de laboratoire. Il s'est montré efficace contre les mycoses opportunistes causées entre autres par le genre *Candida*, y compris la candidose profonde, ainsi que chez des animaux immunodéprimés; par *Cryptococcus neoformans*, y compris les atteintes intracrâniennes; par le genre *Aspergillus*, y compris les infections profondes chez des animaux immunodéprimés; et par les genres *Microsporum* et *Trichophyton*. Le fluconazole s'est également révélé efficace contre les mycoses endémiques provoquées chez l'animal de laboratoire, y compris les infections causées par *Blastomyces dermatitidis*, par *Coccidioides immitis*, y compris les infections intracrâniennes, et par *Histoplasma capsulatum*, tant chez l'animal sain que chez l'animal immunodéprimé.

### Études in vitro

**Étant donné que les CMI (concentrations minimales inhibitrices) peuvent varier considérablement en fonction de la technique et du milieu de culture employés, la pertinence clinique des résultats obtenus in vitro avec les dérivés azolés n'est pas établie.** Cependant, dans un milieu de culture bien défini, la moyenne géométrique de la CMI du fluconazole à l'égard de la plupart des espèces du genre *Candida* se situe entre 0,5 et 1,5 µg/mL. Le fluconazole semble moins efficace contre les dermatophytes et d'autres champignons

mycéliens; chez l'animal de laboratoire toutefois, c'est-à-dire in vivo, il s'est révélé efficace contre ces microorganismes (*voir* le tableau II).

**TABLEAU II – CMI* moyenne (µg/mL) et étendue de la CMI du fluconazole pour divers champignons pathogènes cultivés sur un milieu de culture connu****

| Souches | Nombre d'isolats | CMI du fluconazole | Gamme de la CMI |
|---|---|---|---|
| *Candida albicans* | 159 | 0,39 | 0,1 – 1,56 |
| *Candida glabrata* | 3 | 1,9 | 1,56 – 3,12 |
| *Candida guilliermondii* | 3 | 0,62 | 0,39 – 0,78 |
| *Candida krusei* | 10 | > 25 | > 25 |
| *Candida parapsilosis* | 19 | 1 | 0,39 – 3,1 |
| *Candida pseudotropicalis* | 6 | 0,19 | 0,04 – 0,39 |
| *Candida tropicalis* | 16 | 1,42 | 0,19 – 3,12 |
| *Cryptococcus neoformans* | 5 | 1,25 | 0,39 – 6,25 |
| *Rhodotorula glutinis* | 1 | 25 | - |
| *Microsporum canis* | 4 | 9,4 | 6,25 – 12,5 |
| *Microsporum gypseum* | 1 | 50 | - |
| *Trichophyton mentagrophytes* | 21 | > 100 | 25 – > 100 |
| *Trichophyton rubrum* | 29 | 39 | 12,5 – 100 |
| *Trichophyton soudanense* | 2 | 100 | 100 – > 100 |
| *Trichophyton tonsurans* | 4 | 42 | 12,5 – 100 |
| *Trichophyton verrucosum* | 3 | 37,5 | 12,5 – 50 |
| *Aspergillus flavus* | 3 | > 100 | > 100 |
| *Aspergillus fumigatus* | 7 | > 100 | > 100 |
| *Aspergillus niger* | 5 | > 100 | > 100 |
| *Aspergillus terreus* | 4 | > 100 | > 100 |

* À partir de trois souches, on a calculé la moyenne géométrique des données obtenues.

** Il s'agit d'un milieu de culture *MEM Eagle* renfermant des sels *Earle*, une base carbonée pour levures et du tampon phosphate, à pH de 7,5, avec ou sans gélose.

**Études in vivo**

Candidose profonde chez des animaux sains

Au cours d'une étude chez des souris et des rats, on a provoqué une candidose aiguë à *Candida albicans*. Les animaux non traités sont morts en l'espace de 2 jours. L'administration orale de fluconazole, 1 heure, 4 heures et 24 heures après l'infection, a donné après 2 jours une $DE_{50}$ de 0,08 mg/kg chez la souris et de 0,22 mg/kg chez le rat. Le fluconazole s'est révélé de 20 à 100 fois plus puissant que le kétoconazole pour traiter les candidoses aiguës. La $DE_{50}$ du fluconazole par voie intraveineuse chez la souris a été de 0,06 mg/kg après 2 jours, ce qui est comparable à celle de l'amphotéricine B (0,07 mg/kg). Cependant, après 5 jours, le fluconazole n'était plus aussi efficace que l'amphotéricine B.

Au cours d'une autre étude où l'infection était moins aiguë, les souris non traitées sont mortes en l'espace de 7 à 25 jours. Après l'administration d'une dose orale quotidienne pendant 10 jours, la

$DE_{50}$ évaluée 20 jours après l'infection était de 0,6 mg/kg pour le fluconazole et >10 mg/kg pour le kétoconazole. Quand le traitement a été prolongé à 30 jours, 90 % des souris qui recevaient 2 mg/kg de fluconazole étaient toujours en vie 90 jours après l'infection, comparativement à 50 % seulement de celles qui avaient reçu 100 mg/kg de kétoconazole.

Candidose profonde chez des souris immunodéprimées

Les souris rendues neutropéniques par l'administration de cyclophosphamide sont environ 10 fois plus sensibles à la candidose aiguë que les animaux immunocompétents. En effet, les souris immunodéprimées non traitées sont mortes en l'espace de 24 heures. L'administration orale de fluconazole, 1 heure, 4 heures et 24 heures après l'infection, a donné une $DE_{50}$ chez ces animaux, qui se chiffrait, 2 jours et 5 jours plus tard, à 0,39 mg/kg et 0,88 mg/kg respectivement. Dans le cas du kétoconazole, les mêmes paramètres se chiffraient à 41,0 mg/kg et à > 50 mg/kg respectivement.

Les souris traitées avec une dose quotidienne de dexaméthasone sont deux fois plus sensibles à une infection subaiguë que les animaux normaux. Dans ce cas, les souris témoins sont mortes en l'espace de 10 jours. Par contre, l'administration du fluconazole par voie orale pendant 10 jours a donné une $DE_{50}$ de 0,09 mg/kg, 9 jours après l'infection et de 3,5 mg/kg, 15 jours après l'infection. Dans le cas du kétoconazole, les mêmes paramètres se sont chiffrés à 17 mg/kg et à > 50 mg/kg respectivement. On constate donc que le fluconazole demeure environ 50 fois plus puissant que le kétoconazole pour traiter la candidose profonde ou disséminée chez les animaux immunodéprimés.

Comparativement à des souris immunocompétentes, les souris immunodéprimées par suite de l'administration de cortisone et de méchloréthamine (moutarde azotée) sont sensibles à des inoculums beaucoup plus faibles de *C. albicans*. On a administré du fluconazole (à faibles doses : 0,1, 0,2, 0,4 ou 0,6 mg/kg par voie orale) ou du kétoconazole (6,2, 12,5 ou 25 mg/kg, par voie orale), 2 fois par jour, en amorçant le traitement une heure après l'inoculation pour le poursuivre pendant 2 à 9 jours. Ces deux médicaments ont été administrés seuls ou associés à de l'amphotéricine B (1 mg/kg par voie intrapéritonéale) 1 fois par jour, pendant 7 jours, à compter de 48 heures après l'infection. Les animaux non traités ont eu un taux de survie moyen (t.s.m.) de 5,2 jours. Le fluconazole administré seul a prolongé la survie proportionnellement à la dose, pour les doses allant jusqu'à 0,4 mg/kg par voie orale, de même que le kétoconazole, pour les doses variant entre 6,2 et 25 mg/kg par voie orale. Seulement trois des animaux ayant reçu de l'amphotéricine B sont morts au cours de l'étude d'une durée de 30 jours. L'association de fluconazole (0,4 ou 0,6 mg/kg) par voie orale ou de kétoconazole (12,5 ou 25 mg/kg, par voie orale) à de l'amphotéricine B pendant 2 à 9 jours a augmenté davantage la survie, de telle sorte que deux animaux seulement sur les 160 étudiés sont morts au cours de l'essai d'une durée de 30 jours.

Cryptococcose chez des souris saines

L'inoculation intraveineuse de levures de *Cryptococcus neoformans* entraîne la mort des souris non traitées en l'espace de 14 jours. Un traitement par voie orale à raison de 5 mg/kg de fluconazole a augmenté considérablement (environ 20 fois) le taux de survie des souris ainsi traitées comparativement à celles qui ont reçu 50 mg/kg de kétoconazole. Les souris ayant reçu 50 mg/kg de fluconazole ont eu un taux de survie similaire à celui des souris ayant reçu 3 mg/kg

d'amphotéricine B par voie intrapéritonéale. à la suite d'une inoculation intracrânienne de levures cryptococciques, l'amphotéricine B (3 mg/kg, i.p.) a permis un taux de survie quelque peu supérieur à celui obtenu avec le fluconazole (5 mg/kg par voie orale); cependant, le nombre de cryptocoques présents dans le cerveau, les poumons et la rate était similaire pour les deux médicaments. Le kétoconazole administré à raison de 50 mg/kg par voie orale s'est révélé moins efficace.

Lors d'une étude où l'on a provoqué une cryptococcose pulmonaire chronique par instillation intranasale de $2 \times 10^5$ levures, le fluconazole (10 à 50 mg/kg par voie orale) a entraîné une réduction proportionnelle à la dose entre $10^2$ et $10^4$ environ du nombre de cellules cryptococciques par gramme de tissu pulmonaire, comparativement au degré de colonisation pulmonaire chez les animaux témoins. À cet égard, le fluconazole administré par voie orale à raison de 50 mg/kg s'est révélé beaucoup plus efficace que le kétoconazole (50 mg/kg par voie orale) et aussi efficace que l'amphotéricine B (1 mg/kg i.p.).

L'inoculation intracrânienne de souches de *C. neoformans* provoque une infection lentement évolutive chez des souris immunocompétentes. On a amorcé un traitement au fluconazole seul (1,25, 2,5, 5 ou 10 mg/kg, par voie orale), à raison d'une dose le jour de l'infection et de 2 doses par jour pendant 9 jours, ou en association avec de l'amphotéricine B (0,125, 0,175, 0,25, 0,5 ou 1 mg/kg par voie intrapéritonéale), une fois par jour dès le jour de l'inoculation. On a évalué l'efficacité d'après le nombre de cellules vivantes de *C. neoformans* par gramme de tissu cérébral, 24 heures après la fin du traitement. Le fluconazole (doses de 1,25 à 10 mg/kg) et l'amphotéricine B (doses de 0,175 à 1 mg/kg) administrés seuls ont entraîné une baisse proportionnelle à la dose du nombre de cellules vivantes de *C. neoformans* dans le cerveau, comparativement aux animaux témoins. Administrés seuls ou en association, ces médicaments n'ont pas réussi à éliminer complètement les cryptocoques du cerveau. On n'a observé aucun signe d'interaction positive ou négative entre les deux médicaments.

Aspergillose disséminée chez des souris saines

On a administré du fluconazole (50 mg/kg par voie orale, 2 fois par jour) ou du kétoconazole (50 mg/kg par voie orale, 2 fois par jour) seuls ou en association avec de l'amphotéricine B (2 mg/kg, par voie intrapéritonéale), une fois par jour, en commençant une heure après l'inoculation. Comparativement aux animaux ayant reçu un dérivé azolé et aux témoins, les animaux traités par l'amphotéricine B ont survécu plus longtemps. Le fluconazole seul a également permis de prolonger la survie comparativement au kétoconazole seul et aux témoins. Le fluconazole administré pendant 9 jours et le kétoconazole administré pendant 2 ou 9 jours (tous les deux à une dose de 50 mg/kg par voie orale) en association avec l'amphotéricine B ont réduit la survie comparativement aux animaux traités à l'amphotéricine B seule.

Aspergillose disséminée chez des souris en immunosuppression

Des souris en immunosuppression grave après administration de cortisone et de méchloréthamine ont reçu une inoculation d'*Aspergillus fumigatus*. Elles sont mortes en l'espace de 6 jours. L'administration de 50 mg/kg de fluconazole ou de kétoconazole par voie orale, 2 fois par jour, pendant 2 à 9 jours, n'a pas augmenté le taux de survie par rapport aux animaux témoins. L'administration d'amphotéricine B (1 mg/kg par voie intrapéritonéale) pendant 7 jours, amorcée deux jours après l'inoculation a augmenté considérablement le taux de survie par rapport à celui

des animaux témoins et des animaux traités avec un dérivé azolé. Chez les animaux qui ont reçu un des dérivés azolés associé à l'amphotéricine B, le taux de survie a été inférieur à celui des animaux traités à l'amphotéricine B seule.

Apparition d'une résistance et résistance croisée au fluconazole
L'apparition d'une résistance au fluconazole et les effets à long terme de cet antifongique sur la flore normale n'ont pas encore été l'objet d'études systématiques.

On a observé un effet fongistatique important du fluconazole contre des souches de *Candida albicans* résistantes au kétoconazole chez des lapins en neutropénie; toutefois, les doses nécessaires étaient de l'ordre de 80 mg/kg. Dans une autre étude cependant, une souche de *Candida albicans* isolée chez un patient souffrant d'une récidive de candidose cutanéomuqueuse chronique au cours d'un traitement au kétoconazole, a fait montre non seulement d'une résistance croisée à tous les antifongiques azolés in vitro, mais également in vivo chez des animaux de laboratoire.

Une forte résistance aux dérivés azolés semble entraîner une résistance croisée in vivo contre tous les dérivés imidazolés et triazolés.

Cependant, à l'heure actuelle, les répercussions cliniques de toutes ces données n'ont pas encore été établies avec précision.

## PHARMACOLOGIE

Le fluconazole est un antifongique polaire à deux cycles triazole. Des études ont démontré que le fluconazole inhibe de façon très sélective les réactions sous la médiation du cytochrome P450 fongique; cependant, son effet est beaucoup moindre sur les réactions liées au cytochrome P450 mammalien, y compris la biosynthèse des stéroïdes et la biotransformation des médicaments. Un bon nombre des avantages cliniques de **DIFLUCAN** (fluconazole) résultent de ses propriétés pharmacocinétiques uniques.

### CHEZ L'HUMAIN

#### D'âge adulte
Taux d'absorption
La voie d'administration, intraveineuse ou orale, n'affecte pas les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole; le pH gastrique ne semble pas avoir d'effet non plus. Chez des volontaires sains, on a constaté que la biodisponibilité du fluconazole administré par la voie orale équivaut à 90 % de celle qui suit l'administration intraveineuse. La majeure partie du médicament administré passe dans la circulation sanguine. Par conséquent, il ne semble y avoir aucun signe de biotransformation du médicament lors du premier passage. En outre, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie quand on passe de la voie orale à la voie intraveineuse et vice versa.

Chez des volontaires sains à jeun, le médicament administré par la voie orale atteint rapidement sa concentration plasmatique maximale ($C_{max}$), en général, 1 à 2 heures après la prise; la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures (entre 20 et 50 heures) après

l'administration orale. Grâce à sa longue demi-vie d'élimination plasmatique, on peut administrer une seule dose par jour de **DIFLUCAN** pour traiter les mycoses.

Chez des volontaires sains à jeun, l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de **DIFLUCAN** a donné une $C_{max}$ moyenne de 6,72 µg/mL (de 4,12 à 8,08 µg/mL); après des doses orales uniques de 50 à 400 mg, la concentration plasmatique du fluconazole et l'ASC (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) sont proportionnelles à la dose.

Chez des volontaires sains, on a évalué la biodisponibilité de **DIFLUCAN** après administration orale, soit une seule capsule de 50 mg; on a constaté que la $C_{max}$ et l'ASC n'étaient pas affectées par la prise d'aliments, mais que le $T_{max}$ par contre doublait.

Administré à raison de 50 à 400 mg, une fois par jour, par la voie orale, le fluconazole atteint l'état d'équilibre 5 à 10 jours après le début du traitement. L'administration d'une dose d'attaque le premier jour du traitement équivalant à 2 fois la dose quotidienne habituelle permet d'atteindre une concentration plasmatique près de l'état d'équilibre dès le deuxième jour.

**Pharmacocinétique chez l'enfant**

On a observé les paramètres pharmacocinétiques suivants chez l'enfant (moyenne avec c.v. en %) :

| Âge des enfants | Dose(s) (mg/kg) | Taux d'élimination (mL/min/kg) | Demi-vie (h) | $C_{max}$ (µg/mL) | $V_d$* (L/kg) |
|---|---|---|---|---|---|
| 9 mois – 13 ans | unique - orale 2 mg/kg | 0,40 (38 %) n = 14 | 25 | 2,9 (22 %) n = 16 | -- |
| 9 mois – 13 ans | unique - orale 8 mg/kg | 0,51 (60 %) n = 15 | 19,5 | 9,8 (20 %) n = 15 | -- |
| 5 – 15 ans | multiples i.v. 2 mg/kg | 0,49 (40 %) n = 4 | 17,4 | 5,5 (25 %) n = 5 | 0,722 (36 %) n = 4 |
| 5 – 15 ans | multiples i.v. 4 mg/kg | 0,59 (64 %) n = 5 | 15,2 | 11,4 (44 %) n = 6 | 0,729 (33 %) n = 5 |
| 5 – 15 ans | multiples i.v. 8 mg/kg | 0,66 (31 %) n = 7 | 17,6 | 14,1 (22 %) n = 8 | 1,069 (37 %) n = 7 |

* Il s'agit du volume apparent de distribution

Le taux d'élimination ajusté en fonction du poids n'a pas varié avec l'âge selon ces études. Chez l'adulte, on a rapporté un taux d'élimination moyen de 0,23 mL/min/kg (17 %).

Chez des prématurés (gestation de 26 à 29 semaines), le taux moyen d'élimination (c.v. en %) moins de 36 heures après la naissance se chiffrait à 0,180 mL/min/kg (avec un c.v. de 35 %, n = 7); il a augmenté graduellement jusqu'à une moyenne de 0,218 mL/min/kg (31 %, n = 9) 6 jours plus tard et à 0,333 mL/min/kg (56 %, n = 4) , 12 jours plus tard. De même, la demi-vie était de 73,6 heures; elle a diminué progressivement pour atteindre 53,2 heures en moyenne, 6 jours plus tard et 46,6 heures, 12 jours plus tard.

Le tableau ci-dessous indique les doses généralement équivalentes entre l'enfant et l'adulte :

| Enfants | Adultes |
|---|---|
| 3 mg/kg | 100 mg |
| 6 mg/kg | 200 mg |
| 12 mg/kg* | 400 mg |

* Chez certains enfants plus âgés, le taux d'élimination peut être similaire à celui de l'adulte. On déconseille d'administrer des doses de plus de 600 mg/jour.

Distribution

Le volume apparent de distribution du fluconazole se rapproche de celui de l'eau corporelle totale. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible (11 à 12 %) et il est constant en ce qui concerne la gamme des concentrations qui ont été évaluées (0,1 mg/L à 10 mg/L). Ce taux n'a pas d'importance sur le plan clinique. Après l'administration d'une ou de plusieurs doses, par la voie orale, pendant une période allant jusqu'à 14 jours, le fluconazole a diffusé dans tous les tissus et les liquides de l'organisme qui ont été analysés (*voir* le tableau III). Chez des volontaires sains, la concentration du fluconazole dans la salive s'est révélée équivalente ou légèrement supérieure à sa concentration plasmatique peu importent la dose, la voie d'administration et la durée du traitement. Chez des malades souffrant de dilatation des bronches, la concentration du fluconazole dans les expectorations, enregistrée 4 heures et 24 heures après l'administration d'une dose orale unique de 150 mg, était équivalente à la concentration plasmatique. Chez des malades atteints d'une méningite fongique, la concentration du fluconazole dans le liquide céphalorachidien équivalait à 80 % environ de sa concentration plasmatique. D'après la concentration du fluconazole dans le sang complet, on peut conclure que le médicament pénètre facilement dans les érythrocytes où il maintient une concentration équivalente à sa concentration plasmatique.

**TABLEAU III**

| Tissu ou liquide | Rapport des concentrations de fluconazole (concentration tissulaire ou liquidienne sur concentration plasmatique*) |
|---|---|
| Liquide céphalorachidien§ | 0,5 à 0,9 |
| Salive | 1 |
| Expectorations | 1 |
| Liquide de vésicule | 1 |
| Urine | 10 |
| Peau saine | 10 |
| Ongles | 1 |
| Peau vésiculeuse | 2 |

* Par rapport aux teneurs plasmatiques concomitantes chez des sujets dont la fonction rénale est normale.

§ L'inflammation méningée n'altère pas l'absorption.

Biotransformation et excrétion

Le fluconazole est éliminé principalement par les reins et environ 80 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. À la suite de l'administration de fluconazole marqué, plus de 90 % du traceur radioactif est excrété dans l'urine. À peu prés 11 % de la radioactivité de l'urine est attribuable aux métabolites. En outre, 2 % de la substance radioactive est excrétée dans les fèces.

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole ne semblent pas affectées par l'âge; cependant, toute baisse de la fonction rénale les altère de façon marquée. Il y a une relation inversement proportionnelle entre la demi-vie d'élimination et la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de **DIFLUCAN** chez les personnes en insuffisance rénale (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une séance d'hémodialyse de 3 heures réduit la concentration plasmatique du fluconazole d'environ 50 %.

.

Pharmacodynamie

On a évalué les effets du fluconazole sur le métabolisme des glucides, des lipides et des hormones surrénaliennes et sexuelles. Chez des volontaires sains, l'administration de **DIFLUCAN** (à des doses variant entre 200 et 400 mg, une fois par jour, pendant 14 jours au maximum) a altéré faiblement et de façon inconstante les concentrations de la testostérone et des corticostéroïdes endogènes ainsi que la réponse du cortisol à une stimulation par l'ACTH. Par ailleurs, le fluconazole ne semble avoir aucun effet d'importance clinique sur le métabolisme des glucides ou des lipides chez l'humain.

**Chez l'animal**

Le tableau IV indique les principaux paramètres pharmacocinétiques du fluconazole chez la souris, le rat et le chien comparativement à l'humain.

**TABLEAU IV**

| Paramètres | Souris | Rat | Chien | Humain |
|---|---|---|---|---|
| Demi-vie d'élimination (en h) | 5 (2,6) | 4 | 15 (13) | 20 à 50 |
| Clairance plasmatique (mL/min/kg) | 2 (6,2) | 2,2 | 0,62 (0,65) | --(0,28) |
| Clairance rénale (mL/min/kg) | 1,4 (5) | 1,8 | 0,30 (0,46) | 0,27 (0,26) |
| Excrétion urinaire (% du médicament sous forme inchangée) | 70 (68) | 82 | 63 (72) | 80 (75) |
| Total excrété dans l'urine[a] (% de la dose) | 79 (78) | -- | 72 (80) | 91 |

Les chiffres entre parenthèses correspondent à l'administration intraveineuse, les autres à l'administration orale.

a Radioactivité totale

Chez toutes les espèces animales et chez l'humain : (1) les $C_{max}$ ont été similaires une fois éliminées les différences attribuables à la masse corporelle; (2) le volume de diffusion est d'environ 0,8 L/kg; (3) le taux de fixation aux protéines plasmatiques se situe entre 11 et 12 %; (4) la biodisponibilité est supérieure à 80 %.

La concentration plasmatique du fluconazole diminue généralement de façon monophasée selon une cinétique de premier ordre. Sa demi-vie d'élimination varie de 2 à 5 heures chez la souris; elle est de 30 heures environ chez l'humain (soit de 20 à 50 heures). Cette demi-vie d'élimination est plus longue chez l'humain à cause d'une faible clairance plasmatique (0,28 mL/min/kg) proportionnellement à la filtration glomérulaire normale (1,8 mL/min/kg).

## PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE

Les propriétés pharmacologiques générales du fluconazole ont fait l'objet d'études in vitro et in vivo. Ce composé a été bien toléré par des rats après une administration rapide de 2,5 et 5 mg/kg par voie orale ou intraveineuse. Le comportement normal des animaux n'a pas été tellement modifié et on n'a observé aucun signe d'altération des diverses fonctions physiologiques, à part une légère apathie chez certains animaux après l'administration d'une dose de 5 mg/kg par voie intraveineuse, et une baisse de la consommation d'aliments le premier jour après l'administration de la dose de 5 mg/kg par voie orale ou intraveineuse.

Chez la souris, le test de la tige tournante, épreuve conçue pour déceler tout effet sédatif ou myorelaxant, a révélé que le fluconazole, à raison de 5 mg/kg par voie orale, n'avait eu aucun effet de ce genre une heure après l'administration et avait entraîné une légère baisse de la capacité d'effort après 3 heures. Le fluconazole n'a pas affecté non plus la durée du sommeil provoqué par l'alcool chez les souris, mais il a prolongé considérablement la durée du sommeil provoqué par le pentobarbital. À des doses allant jusqu'à 100 µM, le fluconazole n'a pas directement stimulé les muscles intestinaux ni démontré d'effet antimuscarinique ou antihistaminique sur un iléon prélevé chez le cobaye.

Des chats anesthésiés ont bien toléré des doses de fluconazole allant jusqu'à 5 mg/kg, administrées par la voie intraveineuse. Le médicament a entraîné des altérations cardiovasculaires modérées et transitoires, mais l'état des animaux est revenu à la normale moins de 10 minutes après l'administration. Chez le chat, le fluconazole n'a pas exercé d'effets sympathomimétiques, cholinergiques ni ganglioplégiques. On a observé de légères modifications de la réponse cardiovasculaire à la norépinéphrine, à l'isoprotérénol, à l'histamine et à l'acétylcholine qui n'étaient pas assez prononcées ni assez constantes pour témoigner d'un effet direct du fluconazole sur les récepteurs sensibles à ces médicaments. En outre, le fluconazole n'a montré aucun effet antagoniste sur la sérotonine. La fonction somatique est demeurée essentiellement la même et la respiration n'a pas changé.

Une dose de 5 mg/kg de fluconazole par voie orale n'a pas altéré de façon importante le taux de sécrétion basale de l'acide gastrique ni la motilité du tube digestif chez le rat. Le médicament n'a pas eu d'effet important sur la fonction rénale évaluée d'après le taux d'excrétion de liquide et d'électrolytes chez une rate gavée de solution saline.

## TOXICOLOGIE

**a) Toxicité aiguë**

**Chez l'animal adulte**

Le fluconazole s'est montré très peu toxique après l'administration par voie orale d'une dose unique à des rats et à des souris mâles et femelles. Il n'y a eu aucune mort aux doses inférieures à 1000 mg/kg parmi les deux espèces. Les premiers signes cliniques observés étaient un manque de coordination et une baisse de l'activité et de la fréquence respiratoire à des doses supérieures à 500 mg/kg chez la souris; à la dose de 500 mg/kg chez le rat, le seul effet observé a été une baisse de l'activité. À des doses plus fortes, on a noté de l'ataxie, de l'apathie, de l'exophtalmie, un ptosis, du larmoiement, du ptyalisme, de l'incontinence urinaire, la perte du réflexe de redressement et de la cyanose. Certains signes se sont manifestés 10 minutes à peine après l'administration, mais la plupart se sont atténués dès le deuxième jour. Aux doses supérieures à 1000 mg/kg, la mort est survenue moins de 5 heures après la dose, mais à l'occasion, jusqu'à 3 jours plus tard. Certains animaux ont subi des convulsions cloniques avant de mourir. De même, l'administration d'une dose intraveineuse unique de fluconazole s'est révélée peu toxique. Aucune mort n'est survenue chez les souris mâles ou femelles à des doses de 200 mg/kg, chez les rats à des doses de 165 mg/kg ni chez les chiens à des doses de 100 mg/kg. Les signes cliniques d'une durée de 5 à 7 heures comprenaient de l'ataxie, de l'exophtalmie et une baisse de l'activité et du rythme respiratoire. Les chiens qui ont reçu une dose unique de 100 mg/kg par voie intraveineuse n'ont montré que des signes cliniques transitoires (ataxie, réduction des mouvements spontanés et du rythme respiratoire).

**Chez l'animal nouveau-né**

On a administré des doses orales uniques de 500 ou 1000 mg/kg de fluconazole ou une dose de 200 mg/kg par voie intrapéritonéale à des ratons mâles et femelles âgés de 5 jours. Les 4/5 des ratons mâles et femelles ayant reçu la dose de 1000 mg/kg sont morts en l'espace de 1 à 3 jours. On a observé des signes de toxicité chez les animaux ayant reçu une dose supérieure à 500 mg/kg; parmi ces signes, on a noté une baisse de l'activité et de la fréquence respiratoire, de l'hypothermie et une baisse du comportement d'allaitement. Lors de l'autopsie, on a constaté une congestion hépatique ou pulmonaire chez ces animaux.

On a administré une seule dose orale de 300 mg/kg ou une dose intraveineuse de 100 mg/kg de fluconazole à des chiens Beagle mâles et femelles, âgés de 20 ou 21 jours. Chez les chiens ayant reçu la dose orale, on a observé une baisse de l'activité et de l'ataxie 20 minutes après l'administration. Six heures après l'administration, on a décelé une légère hausse de l'azote uréique sanguin et de la triglycéridémie. L'état des chiens est revenu à la normale 24 heures après l'administration. Après avoir reçu 100 mg/kg par la voie i.v., les chiens sont devenus apathiques et ataxiques et leur degré d'activité a diminué. Ces signes ont disparu en l'espace de 1 heure environ. On a observé une légère baisse des critères d'évaluation des érythrocytes durant 2 jours ainsi qu'une légère hausse de la triglycéridémie 6 heures après l'administration

**b) Toxicité subaiguë et chronique**

**Chez l'animal adulte**

Des études de toxicité subaiguë et chronique ont été menées après l'administration du médicament par voies orale et intraveineuse à des souris, à des rats et à des chiens sur des périodes de 1, 3, 6 et 12 mois. Des études de toxicité d'une durée de 1 mois chez les souris et les chiens, à une dose variant entre 2,5 et 30 mg/kg, ont mis en évidence un effet toxique sur les organes cibles qui n'a pas affecté le taux de survie. On a administré ces mêmes doses au cours des études d'une durée de 6 mois, mais on les a légèrement réduites pour celles de 12 mois.

Chez les 3 espèces, on a constaté que le foie était la principale cible des effets toxiques du fluconazole. En effet, dans les études de 3 et 6 mois, on a mis en évidence une hausse de la concentration des aminotransférases dans le sang, une hausse du poids relatif du foie et l'apparition d'une vacuolation hépatique et d'une accumulation graisseuse. Ces observations ont été plus fréquentes chez les mâles que chez les femelles. Les études de 12 mois effectuées chez des rats et des chiens ont confirmé les résultats obtenus à l'issue des études de 6 mois. Les altérations hépatiques chez les 3 espèces n'ont jamais été très marquées. En outre, chez les souris et les rats soumis à un traitement pendant 6 et 12 mois respectivement, les altérations ont complètement disparu en l'espace de 3 mois après l'arrêt du médicament. Chez les 3 espèces, les fortes doses de fluconazole ont augmenté la concentration du cytochrome P450 et ont entraîné une prolifération du réticulum endoplasmique lisse. La hausse du poids du foie semblait être causée en partie par une induction enzymatique et une hypertrophie d'adaptation.

On a également mené des études d'une durée de 2 semaines et de 6 mois où le médicament a été administré par la voie parentérale à des souris, des rats et des chiens. À l'issue des études chez les souris et les rats, on a constaté des altérations hépatiques bénignes, semblables à celles observées à l'issue des études sur le médicament administré par la voie orale. Chez le rat, toutes les altérations ont diminué en l'espace de 2 mois après l'arrêt du traitement.

**Chez l'animal nouveau-né**

Du 4$^{e}$ au 21$^{e}$ jour après la mise bas, on a administré à des ratons des doses orales de 10, 30 et 90 mg/kg/jour de fluconazole durant 18 jours. On a observé une baisse du gain de poids chez les ratons recevant 30 ou 90 mg/jour. Chez les ratons recevant la dose de 90 mg/kg, on a observé également une légère augmentation du poids relatif du foie; à l'examen microscopique, on a noté une vacuolisation des hépatocytes centrolobulaires. Les vacuoles renfermaient des dépôts graisseux.

Du 5$^{e}$ au 32$^{e}$ jour après la mise bas, on a administré à des ratons des doses quotidiennes orales ou intrapéritonéales de fluconazole durant 4 semaines. Les doses orales étaient de 20, 50 et 100 mg/kg et les doses intrapéritonéales, de 10 et 30 mg/kg/jour. Chez les ratons femelles ayant reçu des doses orales de 50 mg/kg/jour et chez les ratons mâles et femelles ayant reçu 100 mg/kg/jour, on a observé une augmentation du poids absolu et relatif du foie.

À l'examen microscopique, on a décelé une hypertrophie hépatocellulaire chez quelques rats du groupe ayant reçu 50 mg/kg/jour et chez tous les rats ayant reçu 100 mg/kg/jour. Ce signe s'associait à une vacuolisation graisseuse des hépatocytes centrolobulaires chez quelques-uns des rats du groupe à 100 mg/kg/jour. On n'a rien décelé de particulier chez les animaux ayant reçu des doses intrapéritonéales de 10 ou de 30 mg/kg/jour.

On a administré à des rats des doses intrapéritonéales de 2,5, 5 ou 25 mg/kg/jour de fluconazole durant 12 mois. On a décelé certains effets défavorables du fluconazole chez les animaux ayant reçu la dose de 25 mg/kg/jour, entre autres, chez les mâles : une légère baisse du gain de poids, une baisse de la cholestérolémie totale et une hausse du poids relatif du foie; chez les 2 sexes, on a observé une baisse de la triglycéridémie. À l'autopsie, on n'a pas décelé de signes d'altération liés au fluconazole. On n'a pas effectué d'examen histologique.

À l'issue d'une étude de 4 semaines au cours de laquelle on a administré des doses orales de 2,5, 7,5 et 30 mg/kg/jour de fluconazole à des chiens Beagle âgés de 21 ou de 22 jours, on n'a observé aucun signe d'effets défavorables du traitement.

Les observations recueillies chez les animaux nouveau-nés étudiés n'ont rien révélé de nouveau par rapport à celles que l'on avait obtenues chez des animaux adultes.

**c) <u>Étude de la toxicité cardiaque</u>**

L'administration de fluconazole (30 mg/kg pendant 14 jours; concentration plasmatique moyenne : 39,9 à 71,9 µg/mL) à des chiens reliés en permanence à des instruments d'enregistrement des paramètres cardiovasculaires n'a eu aucun effet sur la contractilité cardiaque. Cependant, on a observé une hausse de la tension artérielle, des pressions systolique et télédiastolique du ventricule gauche ainsi qu'un allongement de l'intervalle QTc par rapport aux animaux n'ayant reçu que les excipients. Ces effets ont été proportionnels aux concentrations plasmatiques du médicament.

**d) <u>Étude du pouvoir cancérigène</u>**

Une étude d'une durée de 24 mois a été effectuée chez des souris à des doses de 2,5, 5 et 10 mg/kg. La dose maximale a été déterminée en fonction des altérations hépatiques notées au cours de l'étude sur la toxicité d'une durée de 6 mois. À toutes les doses, on a constaté un dépôt graisseux bénin dans le foie. Quelques cas d'hypertrophie centrolobulaire ont été observés chez les mâles à la suite de l'administration de doses de 5 et 10 mg/kg. Les seules tumeurs que l'on a décelées se produisent de façon spontanée dans la lignée de souris ayant servi à l'étude et leur fréquence n'était pas reliée au traitement.

Une étude d'une durée de 24 mois a également été menée chez des rats qui ont reçu des doses de 2,5, 5 et 10 mg/kg. Encore une fois, le foie a été la cible des effets du médicament. On a observé une accumulation graisseuse centrolobulaire chez les mâles à toutes les doses. On a noté également une hausse légère, mais significative sur le plan statistique, de la fréquence des adénomes hépatiques chez les rats mâles. Cette hausse était proportionnelle à la dose de fluconazole. On n'a observé aucun épithélioma hépatique chez les animaux à l'étude. La fréquence des adénomes hépatiques a également été plus élevée

chez ces rats que chez les animaux témoins élevés sur place. On a également observé une baisse de la fréquence des fibroadénomes mammaires chez les femelles et des phéochromocytomes bénins de la médullosurrénale chez les mâles. Ces baisses étaient significatives sur le plan statistique.

On sait que le fluconazole administré à fortes doses chez les rongeurs altère l'équilibre biochimique des hormones sexuelles mâles et femelles. Une étude à long terme a démontré que le fluconazole réduit les concentrations de plusieurs stéroïdes, y compris la sécrétion ovarienne de 17ß-œstradiol chez les rates et qu'il entraîne une hausse du poids du placenta et une baisse du poids de l'utérus chez les femelles ainsi qu'une hausse du poids des testicules chez les mâles. À l'issue de cette étude à long terme sur le fluconazole administré à des rats, on a observé une modification de l'expression clinique des tumeurs, laquelle est une conséquence normale d'un tel déséquilibre hormonal.

**e) <u>Étude du pouvoir mutagène</u>**

Pour effectuer l'épreuve d'Ames, on a utilisé quatre souches différentes de *Salmonella* avec ou sans activation métabolique. On a évalué le taux de mutation ponctuelle dans le lymphome de souris (L5178Y) avec ou sans activation métabolique. On a également effectué la recherche d'éléments mutagènes dans l'urine de souris ayant reçu du fluconazole par la voie orale. On a effectué des études cytogéniques in vivo sur la moelle osseuse de souris après l'administration d'une dose unique allant jusqu'à 600 mg/kg et après l'administration d'une dose de 80 mg/kg pendant 5 jours. Les études in vitro effectuées sur des lymphocytes humains ont porté sur des concentrations médicamenteuses allant jusqu'à 1000 µg/mL. Le fluconazole n'a fait preuve d'aucun pouvoir mutagène à l'issue de ces épreuves.

**f) <u>Études sur la reproduction et tératologie</u>**

<u>Études sur la fertilité générale chez le rat (1er et 3e volets)</u>

On a administré le fluconazole à des rats mâles pendant 80 jours avant et pendant le rut alors que les rates ont été traitées pendant 14 jours avant le rut, au cours de celui-ci ainsi que tout au long de la gestation et de la période de lactation. Les deux sexes ont reçu des doses orales de 5, 10 ou 20 mg/kg de fluconazole. Le traitement n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles ni sur la période de travail de ces dernières. Il n'a pas altéré le développement, le comportement, ni la fécondité des rejetons. Les fœtus prélevés chez les femelles sacrifiées le 20e jour de la gestation montraient un retard de croissance (hausse de la fréquence des côtes surnuméraires à toutes les doses et des urétéro-hydroses à la dose de 20 mg/kg). Chez les femelles qui ont mis bas, on a observé une tendance à la prolongation de la gestation dans le groupe ayant reçu la dose maximale, même si la durée de la gestation est demeurée dans les limites de la normale d'après les animaux témoins élevés sur place. On n'a observé aucun effet sur le développement, le comportement ni la fertilité des rejetons.

<u>Tératologie chez le rat (2e volet)</u>

Les résultats des études tératologiques menées dans 4 laboratoires différents se sont révélés d'une constance remarquable.

Dans une étude, on a administré des doses de 5, 10 et 20 mg/kg de fluconazole par la voie orale, à des femelles gravides du 6e au 15e jour de gestation. À toutes les doses, on n'a observé aucun signe de toxicité chez la mère ni chez l'embryon, ni aucun effet tératogène.

Dans une deuxième étude, on a administré des doses orales de 5, 25 ou 125 mg/kg à des femelles gravides du 7e au 17e jour de gestation. On a observé une hausse du poids placentaire aux doses de 25 et 125 mg/kg ainsi que trois cas d'adactylie (une malformation rare chez cette lignée de souris), à la dose maximale. On a observé également une hausse de la fréquence de certaines variations anatomiques chez le fœtus : dilatation du bassinet rénal et courbure de l'uretère à la dose maximale ainsi qu'une hausse de la fréquence des côtes surnuméraires aux doses moyennes et maximales.

Dans une troisième étude, on a administré à des femelles gravides des doses de 25, 50, 100 ou 250 mg/kg de fluconazole par la voie orale, du 6e au 15e jour de gestation. On a observé une hausse du poids placentaire à partir de la dose de 50 mg/kg. Aux doses de 100 et 250 mg/kg, on a observé une hausse de la mortalité des embryons et diverses anomalies fœtales, telles une réduction ou un retard de l'ossification des sternèbres, des atteintes posturales causées par une sinuosité des côtes et une ossification anormale des os du crâne. À toutes les doses, on a observé une hausse de la fréquence des côtes surnuméraires.

Dans une autre étude, on a administré du fluconazole par la voie orale du 5e au 15e jour de gestation, à raison de 80, 160 et 320 mg/kg. L'excipient employé (polyéthyléneglycol, PEG-400) était différent de l'excipient utilisé dans les études précédentes sur le fluconazole. Il a eu des effets chez les femelles gravides (altération du poids corporel et de la consommation d'aliments), À toutes les doses ainsi qu'un effet supplémentaire relié au médicament, à la dose la plus élevée. À toutes les doses, le fluconazole a entraîné une augmentation du nombre de morts fœtales et des foyers de résorption ainsi qu'une baisse du poids des ratons à la naissance. À la dose de 320 mg/kg, l'effet toxique chez la mère a été mis en évidence par une baisse de la consommation d'aliments et du gain pondéral. À toutes les doses, l'effet tératogène a été mis en évidence par la présence de malformations viscérales et squelettiques multiples. La macroglossie, la brachygnathie et la fente palatine constituent les principales malformations dont la fréquence a augmenté après l'administration du fluconazole. Les cas de brachygnathie et de fente palatine ont augmenté après l'administration des doses de 160 et 320 mg/kg, alors que la hausse de la fréquence des macroglossies s'est manifestée à partir de la dose de 80 mg/kg. D'autres malformations moins fréquentes ont été observées à la dose de 320 mg/kg au niveau des paupières (ablépharie) et des oreilles (bifidité auriculaire). À toutes les doses de fluconazole, on a observé une très forte fréquence d'apparition d'une 14e côte rudimentaire, signe de perturbation de la croissance fœtale.

<u>Tératologie chez les lapins (2e volet)</u>
Après avoir administré des doses de 5, 10 ou 20 mg/kg de fluconazole par la voie orale à des lapines gravides du 6e au 18e jour de gestation, on a observé comme unique effet une altération du gain de poids maternel aux doses moyennes et supérieures. On n'a noté aucun signe de toxicité fœtale ni d'effets tératogènes. Il y a eu une baisse du poids maternel aux doses de 25 et 75 mg/kg et une hausse du poids placentaire à la dose de 75 mg/kg. La dose

maximale s'est révélée toxique pour les lapines gravides dont 6 sur 8 n'ont pas pu mener leur gestation à terme. Les doses de 5 et 25 mg/kg n'ont eu aucun effet sur les fœtus alors qu'à la dose de 75 mg/kg, il y a eu trop peu de fœtus survivants pour permettre une évaluation valable de l'effet du médicament chez ces derniers.

Résumé sur les études tératologiques

Le fluconazole n'a pas entraîné de malformations fœtales à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg chez le lapin et à 50 mg/kg chez le rat. À ces doses, on a cependant observé chez la mère des effets toxiques et une altération hormonale. Les effets chez le fœtus aux doses plus élevées ainsi que les effets sur la parturition, à la dose de 10 mg/kg et plus, s'expliqueraient par la capacité du fluconazole d'abaisser le taux d'œstrogènes, propriété mise en évidence chez le rat.

Étude sur la période pré et post-natale (3$^{e}$ volet) chez le rat

Des rates gravides ont reçu par la voie intraveineuse des doses de 5, 20 ou 40 mg/kg du 17$^{e}$ jour de gestation jusqu'au 21$^{e}$ jour après la mise bas. Cette étude confirme la tendance observée dans les études du 1$^{er}$ volet, soit un retard dans le déclenchement de la parturition. Ces troubles de la parturition ont entraîné une hausse du nombre de portées comportant des rejetons mort-nés ainsi qu'une légère baisse du taux de survie des rejetons jusqu'au 4$^{e}$ jour dans les groupes ayant reçu les doses moyennes et élevées.

## g) Études spéciales de toxicité

i) Compatibilité sanguine : La préparation de fluconazole dans une solution saline n'a pas entraîné d'hémolyse, de floculation, de précipitation ni de coagulation dans le plasma chez l'humain. Elle n'a pas altéré non plus l'agrégation plaquettaire.

ii) Ototoxicité chez le rat : On a administré du fluconazole par la voie orale à des rates à raison de 100 ou de 400 mg/kg pendant 28 jours. On n'a observé aucun effet ototoxique à l'issue de l'épreuve d'évaluation du réflexe de Preyer à 11 fréquences différentes ni aucune altération histopathologique de la cochlée.

iii) Interaction avec l'AZT : On a administré des doses orales de 20 mg/kg de fluconazole 2 fois par jour à des rats en concomitance avec de l'AZT à raison de 40 mg/kg, 2 fois par jour pendant 5 jours. Cette association médicamenteuse a entraîné une légère hausse du taux sérique de sorbitol déshydrogénase, comme unique effet relié au traitement.

## h) Autres études

Effets sur la synthèse des œstrogènes

Des rates gravides ont reçu une dose quotidienne orale de fluconazole (20 ou 125 mg/kg) ou de kétoconazole (10 ou 40 mg/kg) du 6$^{e}$ au 15$^{e}$ jour de gestation. On a prélevé des échantillons de sang 3 heures et 24 heures après la dernière dose afin de déterminer les taux de 17 ß-œstradiol et de progestérone. Les résultats obtenus montrent que le fluconazole et le kétoconazole affectent le métabolisme des stéroïdes. À ces 2 doses, le fluconazole a entraîné une baisse du taux d'œstradiol, 3 heures après la dernière prise, mais

il a eu cet effet seulement à la dose la plus élevée, 24 heures après son administration. Le kétoconazole a entraîné une baisse du taux d'œstradiol, seulement 3 heures après son administration aux 2 doses. Par ailleurs, le fluconazole a abaissé les taux de progestérone seulement à la dose la plus élevée après 24 heures, alors que le kétoconazole a entraîné cette baisse après 3 heures et 24 heures, pour les 2 doses.

En outre, on a évalué le taux d'inhibition in vitro de la synthèse de l'œstradiol dans une préparation à base de cellules ovariennes brisées, prélevées chez une rate gravide. La $CI_{50}$ a été de 0,55 µM pour le kétoconazole et de 8 à 10 µM pour le fluconazole. Par conséquent, le fluconazole serait un inhibiteur beaucoup plus faible de la synthèse de l'œstradiol.

Effets in vitro sur les mécanismes de défense de l'hôte

Le fluconazole à raison de 5, 10 et 20 µg/mL n'a eu que peu d'effet (3,4, 5,6 et 1,9 % d'inhibition, respectivement) sur la destruction in vitro par les granulocytes humains des blastospores de *Candida albicans* marqués à l'uridine tritiée. Cela laisse présumer que le fluconazole n'a que peu ou pas d'effets sur les mécanismes de la lyse microbienne par les granulocytes. Par contre, le kétoconazole à raison de 10 et 20 µg/mL a réduit de façon significative (20,9 et 55,9 % d'inhibition respectivement) la libération d'uridine tritiée, ce qui indique qu'il peut inhiber la destruction des blastospores de *C. albicans* par les granulocytes humains in vitro.

De même, le fluconazole, à des concentrations de 0,25 à 8 µg/mL n'a eu que peu d'effet sur la prolifération des lymphocytes spléniques stimulés par la concanavaline A et les lipopolysaccharides chez la souris, d'après le taux de captation de la thymidine tritiée. Par contre, à des concentrations allant jusqu'à 8 µg/mL, le kétoconazole a réduit de façon significative la captation de la thymidine tritiée en présence des deux mitogènes.

Effets sur les principales glandes endocrines

Même à la concentration maximale de 10 µg/mL, le fluconazole n'a entraîné qu'une faible baisse de la sécrétion in vitro de testostérone, basale ou stimulée par la gonadotropine chorionique humaine (hcG), par les cellules de Leydig du rat (taux d'inhibition de 27 et 11 % respectivement), comparativement au kétoconazole qui a entraîné une baisse marquée (> 50 %) des deux modes de sécrétion.

De même, le fluconazole (25 µM) n'a pas inhibé la sécrétion de corticostérone par des cellules surrénaliennes de rats, en suspension, incubées in vitro avec de l'ACTH. Par contre, le kétoconazole (1 µM et plus) a entraîné une telle inhibition. De même, les concentrations maximales de fluconazole (100 µM) n'ont entraîné qu'une faible inhibition (environ 23 %) de l'activité in vitro de la 11ß-hydroxylase dans les mitochondries des cellules surrénaliennes de rats, comparativement au kétoconazole (3 et 10 µM) qui a causé une inhibition marquée, proportionnelle à la concentration.

La comparaison des effets du fluconazole et du kétoconazole sur la synthèse des œstrogènes in vitro par des microsomes de cellules ovariennes de rates a montré que le

fluconazole est environ 20 fois moins puissant que le kétoconazole en tant qu'inhibiteur de l'aromatase ovarienne de la rate ($CI_{50}$ de 1,4 µM et 29,6 µM respectivement).

Il semble donc que le fluconazole soit relativement dépourvu d'effets sur la synthèse des stéroïdes chez les mammifères et qu'il risque peu de provoquer des effets secondaires de nature endocrinienne chez l'humain ou d'inhiber le métabolisme des stéroïdes surrénaliens in vivo.

## BIBLIOGRAPHIE


1. BRAMMER, K.W. et P.E. COATES. «Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients», *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 13, n° 4, 1994, p. 325-329.

2. BRAMMER, K.W., P.R. FARRAN et J.K. FAULKNER. «Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans», *Rev Infect Dis*, vol. 12 (suppl. 3), 1990, p. S318-S326.

3. BRAMMER, K.W. et M.H. TARBIT. «A review of the pharmacokinetics of fluconazole (UK-49, 858) in laboratory animals and man», dans Fromtling, R.A. (réd.), *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*, Barcelone, J.R. Prous, 1987, p. 141-149.

4. BRU, J.P., B. LEBEAU, J.P. STAHL. «Oral fluconazole treatment of urinary mycoses», résumé dans le *Xth Congress of the International Society for Human and Animal Mycology*, Barcelone, du 27 juin au 1er juillet 1988, *Rev Iber Micol*, vol. 5 (suppl. 1), 1988, p. 34. (Résumé n° 0-94)

5. BUNIN, N. «Oral fluconazole for the treatment of disseminated fungal infection», *Pediatr Infect Dis J*, vol. 8, 1989, p. 62.

6. BYRNE, W.R. et C.P. WAJSZCZUK. «Cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): successful treatment with fluconazole after failure of amphotericin B», *Ann Intern Med*, vol. 108, n° 3, 1988, p. 384-385.

7. CATANZARO, A., J. FIERER et P.J. FRIEDMAN. «Fluconazole in the treatment of coccidioidomycosis», *Chest*, vol. 97, n° 3, 1990, p. 666-669.

8. CLASSEN, D.C., J.P. BURKE et C.B. SMITH. «Treatment of coccidioidal meningitis with fluconazole», (lettre), *J Infect Dis*, vol. 158, n° 4, 1988, p. 903-904.

9. DELLAMONICA, P., E. BERNARD, Y. LEFICHOUX et coll. «Fluconazole treatment of amphotericin B resistant mucosal candidiasis infection in AIDS patients», (résumé) dans *5th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host*, Noordwijkerhout, Pays-Bas, du 5 au 8 juin 1988. (Résumé n° 184)

10. DEWIT, S. et N. CLUMECK. «Fluconazole in the treatment of fungal infections associated with AIDS», *Infection*, vol. 17, n° 3, 1989, p. 121-123.

11. DEWIT, S., H. GOOSSENS, D. WEERTS et coll. «Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS», *Lancet*, vol. 1, 1989, p. 746-748.

12. DISMUKES, W.E. «Cryptococcal meningitis in patients with AIDS», *J Infect Dis*, vol. 157, n° 4, 1988, p. 624-628.

13. DUPONT, B. et E. DROUHET. «Fluconazole in the management of oropharyngeal candidiasis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients», dans Fromtling, R.A. (réd.), *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*, Barcelone, J.R. Prous, 1987, p. 163-168.

14. DUPONT, B. et E. DROUHET. «Fluconazole in the management of oropharyngeal candidosis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients», *J Med Vet Mycol*, vol. 26, n° 1, 1988, p. 67-71.

15. FASANO, C., J. O'KEEFE et D. GIBBS. «Fluconazole treatment of neonates and infants with severe fungal infections not treatable with conventional agents», *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 13, n° 4, 1994, p. 351-354.

16. FOULDS, G., D.R. BRENNAN, C. WAJSZCZUK et coll. «Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid in humans», *J Clin Pharmacol*, vol. 28, n° 4, 1988, p. 363-366.

17. GRANT, S.M. et S.P. CLISSOLD. «Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses», *Drugs*, vol. 39, n° 6, 1990, p. 877-916.

18. GRAYBILL, J.R. «Fluconazole efficacy in animal models of mycotic diseases», dans Fromtling, R.A. (réd.), *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*, Barcelone, J.R. Prous, 1987, p. 113-124.

19. HANGER, D.P., S. JEVONS et J.T. SHAW. «Fluconazole and testosterone: *in vivo* and *in vitro* studies», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 32, n° 5, 1988, p. 646-648.

20. HAY, R.J., M.K. MOORE, Y.M. CLAYTON et coll. «Chronic mucocutaneous candidosis: long term follow up and therapeutic use of fluconazole», (résumé), dans *Xth Congress of the International Society for Human and Animal Mycology*, Barcelone, du 27 juin au 1er juillet 1988, *Rev Iber Micol*, vol. 5 (suppl. 1), 1988, p. 34. (Résumé n° 0-96)

21. HENDERSON, J.T. «Fluconazole: a significant advance in the management of human fungal disease», dans Fromtling, R.A. (réd.), *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*, Barcelone, J.R. Prous, 1987, p. 77-79.

22. HERNANDEZ-SAMELAYO, T. et un groupe d'étude multicentrique. «Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected children», *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 13, n° 4, 1994, p. 340-344.

23. HUGHES, C.E., R.L. BENNETT, I.C. TUNA et coll. «Activities of fluconazole, UD-49858, and ketoconazole against ketoconazole-susceptible and resistant *Candida albicans*», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 32, 1988, p. 209-212.

24. JEVONS, S., L. LEES et M.H. TARBIT. «Early clinical experience with UK-49,858 in human volunteers and patients», (résumé), *14th International Congress of Chemotherapy*, Kyoto, du 23 au 28 juin 1985 (résumé n° S-64-3).

25. JUST, G., C. LAUBENBERGER, M. SCHNELLBACK et coll. «Therapy of fungal infections with fluconazole in AIDS patients», (résumé), dans *Xth Congress of the International Society for Human and Animal Mycology*, Barcelone, du 27 juin au 1er juillet 1988, *Rev Iber Micol*, vol. 5 (suppl. 1), 1988, p. 35 (résumé n° 0-99).

26. KRUGER, H.U., U. SCHULER, R. ZIMMERMAN et coll. «Absence of significant interaction of fluconazole with cyclosporin», *J Antimicrob Chemother*, vol. 24, n° 5, 1989, p. 781-786.

27. LIND, P.O., B. HURLEN et I. OLSEN. «Fungal candidiasis treated with a new triazole, fluconazole», (résumé), *J Dent Res*, vol. 67, n° 4, 1988 (résumé n° 157).

28. MARRIOTT, M.S. et K. RICHARDSON. «The discovery and mode of action of fluconazole», dans Fromtling, R.A. (réd.), *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*, Barcelone, J.R. Prous, 1987, p. 81-92.

29. MEUNIER, F. et M. AOUN. «Fluconazole: an alternative to treat fungemia?», (résumé) , dans *Xth Congress of the International Society for Human and Animal Mycology*, Barcelone, du 27 juin au 1er juillet 1988, *Rev Iber Micol*, vol. 5 (suppl. 1), p. 35 (résumé n° 0-98).

30. MEUNIER, F., J. GERAIN, R. SNOECK et coll. «Fluconazole therapy of oropharyngeal candidiasis in cancer patients», dans Fromtling, R.A. (réd.), *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*, Barcelone, J.R. Prous, 1987, p. 169-174.

31. MILLIKEN, S., G. HELENGLASS et R. POWLES. «Fluconazole pharmacokinetics following oral dosage in leukaemic patients receiving autologous bone marrow transplantation», *Bone Marrow Transplant*, vol. 3 (suppl. 1), 1988, p. 324-325.

32. RINALDI, M.G., P.A. ROBINSON, J.R. GRAYBILL et coll. «Fluconazole concentrations in patients undergoing antifungal therapy», (résumé), dans *Program and abstracts of the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Los Angeles, du 23 au 26 octobre 1988, vol. 121 (résumé n° 66).

33. ROBINSON, P.A., A.K. KNIRSCH et J.A. JOSEPH. «Fluconazole for life-threatening fungal infections in patients who cannot be treated with conventional antifungal agents», *Rev Infect Dis*, vol. 12 (suppl. 3), 1990, p. S349-S363.

34. SHAW, J.T.B., M.H. TARBIT et P.F. TROKE. «Cytochrome P-450 mediated sterol synthesis and metabolism differences in sensitivity to fluconazole and other azoles», dans Fromtling, R.A. (réd.), *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*, Barcelone, J.R. Prous, 1987, p. 125-139.

35. SMITH, K.J., D.W. WARNOCK et C.T.C. KENNEDY. «Azole resistance in *Candida albicans*», *J Med Vet Mycol*, vol. 24, 1986, p. 133-144.

36. STERN, J., K. SHARKEY, B. HARTMAN et coll. «Fluconazole therapy in AIDS patients with cryptococcosis», (résumé), dans *Program and abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New York, du 4 au 7 octobre 1987, vol. 262 (résumé n° 948).

37. STERN, J.J., B.J. HARTMAN, P. SHARKEY et coll. «Oral fluconazole therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcosis: experience with 22 patients», *Am J Med*, vol. 85, n° 4, 1988, p. 477-480.

38. SUGAR, A.M. et C. SAUNDERS. «Oral fluconazole as suppressive therapy of disseminated cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome», *Am J Med*, vol. 85, n° 4, 1988, p. 481-489.

39. TUCKER, R.M., P.L. WILLIAMS, E.G. ARATHOON et coll. «Pharmacokinetics of fluconazole in cerebrospinal fluid and serum in human coccidioidal meningitis», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 32, n° 3, 1988, p. 369-373.

40. VAN'T WOUT, J.W., H. MATTIE et R. VAN FURTH. «A prospective study of the efficacy of fluconazole (UK-49,858) against deep-seated fungal infections», *J Antimicrob Chemother*, vol. 21, n° 5, 1988, p. 665-672.

41. VISCOLI, C., E. CASTAGNOLA, F. FIOREDDA et coll. «Fluconazole in the treatment of candidiasis in immunocompromised children», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 35, n° 2, 1991, p. 365-367.

42. WIEST, D.B., S.L. FOWLER, S.S. GARNER et coll. «Fluconazole in neonatal disseminated candidiasis», *Arch Dis Child*, vol. 66, 1991, p. 1002.

**RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**
**[Pr]DIFLUCAN**
**(fluconazole)**

**Poudre pour suspension orale**
**(50 mg/5 mL après reconstitution)**
**Solution aqueuse stérile pour perfusion (2 mg/mL)**

**Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DIFLUCAN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

## AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**
DIFLUCAN appartient à une famille de médicaments appelés antifongiques.

Votre médecin vous a prescrit DIFLUCAN, qui est employé pour traiter les infections fongiques (c'est-à-dire, qui sont causées par des champignons, comme les levures). Ce médicament peut aussi être utilisé pour vous empêcher d'attraper une infection fongique. La levure *Candida* est la cause la plus fréquente d'infection fongique.

**Les effets de ce médicament :**
DIFLUCAN empêche de façon sélective la production normale de stérols dans les champignons et contribue ainsi à stopper la croissance de ces derniers.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**
Vous ne devez pas utiliser DIFLUCAN si vous avez déjà fait une réaction allergique :

- à n'importe lequel des ingrédients de DIFLUCAN (*voir les ingrédients non médicinaux énumérés ci-après dans la section* **Les ingrédients non médicinaux importants**);
- à d'autres médicaments pour traiter une infection fongique.

Les symptômes d'une réaction allergique peuvent inclure : démangeaisons, rougeur de la peau ou difficulté à respirer.

Ne prenez pas DIFLUCAN si vous prenez, en particulier, l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- cisapride* (un médicament qui agit sur la motilité gastro-intestinale);
- terfénadine* ou astémizole* (des antihistaminiques contre les allergies);
- érythromycine (un antibiotique pour traiter les infections);
- pimozide (pour le traitement de la schizophrénie) et;
- quinidine (un médicament utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers).

* Non commercialisé au Canada

**L'ingrédient médicinal :**
fluconazole

**Les ingrédients non médicinaux importants :**
La poudre DIFLUCAN pour suspension orale contient les ingrédients non médicinaux suivants : sucrose, citrate de sodium, acide citrique, benzoate de sodium, bioxyde de titane, silice colloïdale, gomme de xanthane et parfum d'orange naturel.

La solution aqueuse pour perfusion DIFLUCAN contient les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de sodium à 9 mg/mL.

**La présentation :**
Comprimés DIFLUCAN[§] (50 et 100 mg)
Poudre DIFLUCAN pour suspension orale (50 mg/5 mL après reconstitution)
Solution aqueuse stérile DIFLUCAN pour perfusion (2 mg/mL)

[§] Non commercialisés au Canada

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Informez votre médecin si vous tombez enceinte pendant votre traitement par DIFLUCAN.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser DIFLUCAN si :**

- **vous avez une maladie du foie ou des reins;**
- **vous êtes allergique à tout autre médicament, y compris ceux employés pour traiter les infections à levures ou d'autres infections fongiques;**
- **la teneur de votre sang en potassium, en calcium ou en magnésium est anormale;**
- vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse;
- vous allaitez votre bébé ou prévoyez le faire, car DIFLUCAN passe dans le lait maternel. On recommande aux mères prenant DIFLUCAN de ne pas allaiter;
- vous avez une maladie du cœur ou des problèmes cardiaques, une maladie du sang ou tout autre problème médical;
- vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines. On doit tenir compte du fait que le médicament peut parfois causer des étourdissements ou des crises convulsives;

- vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris ceux qui sont vendus sans ordonnance;
- vous présentez une intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase héréditaires, car la poudre DIFLUCAN pour suspension orale renferme du sucrose;
- vous présentez une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose héréditaires, car les capsules DIFLUCAN renferment du lactose.

**Administration à l'enfant**

Votre médecin déterminera si ce médicament convient à votre enfant.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec DIFLUCAN :**

- alfentanil, fentanyl ou méthadone (pour soulager la douleur)
- amitriptyline, nortriptyline (pour traiter la migraine et d'autres maladies)
- amphotéricine B et voriconazole (pour traiter les infections fongiques)
- anticoagulants de type coumarinique (pour éclaircir le sang et empêcher la formation de caillots)
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'acide acétylsalicylique [aspirine] et l'ibuprofène), qui sont utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre
- benzodiazépines, p. ex., midazolam, triazolam ou médicaments similaires (pour aider à dormir ou soulager l'anxiété)
- bloqueurs des canaux calciques ou losartan (pour faire baisser la pression sanguine)
- carbamazépine ou phénytoïne (pour traiter l'épilepsie)
- célécoxib (pour traiter certaines formes d'arthrite et d'autres types de douleur)
- cimétidine (pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères gastroduodénaux)
- contraceptifs oraux
- cyclophosphamide ou alcaloïdes de la pervenche (pour traiter certaines formes de cancer)
- cyclosporine, sirolimus ou tacrolimus (pour prévenir le rejet d'organes)
- diurétiques (médicaments qui font uriner, comme l'hydrochlorothiazide, utilisés pour diminuer la rétention d'eau et abaisser la pression sanguine)
- halofantrine (pour traiter la malaria)
- inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines; pour abaisser le taux de cholestérol)
- médicaments pour traiter les infections (antibiotiques), comme l'azithromycine, l'érythromycine, la rifampine ou la rifabutine
- prednisone (pour traiter de nombreux types de maladies inflammatoires et d'allergies)
- saquinavir ou zidovudine, aussi appelée AZT (pour traiter les patients atteints du VIH)
- sulfonylurées et autres hypoglycémiants oraux (médicaments contre le diabète)
- théophylline (pour traiter l'asthme)
- tofacitinib (pour traiter la polyarthrite rhumatoïde)
- vitamine A (sous forme d'acide rétinoïque utilisé pour traiter l'acné)

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

**Posologie habituelle :**

Prenez DIFLUCAN exactement tel que vous l'a prescrit votre médecin.

**Surdosage :**

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et reprenez l'horaire posologique prescrit par votre médecin. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, DIFLUCAN peut causer des effets secondaires.
Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants :

- maux de tête;
- éruption cutanée;
- douleur au ventre;
- diarrhée;
- nausées et vomissements.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|---|---|---|---|
| **Symptôme / effet** | **Consultez votre médecin ou votre pharmacien** | | **Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien** |
| | **Seulement dans les cas graves** | **Dans tous les cas** | |
| **Atteintes cutanées exfoliatives :** réaction cutanée grave, comme une éruption accompagnée de cloques ou de démangeaisons partout sur le corps, de rougeur de la peau ou de taches rouges qui démangent, d'un gonflement des paupières, du visage ou des lèvres ou de desquamation (peau qui pèle). | | √ | |
| **Nécrose hépatique :** mort des cellules du foie qui peut être accompagnée de douleur au ventre, d'une urine foncée, de fièvre, de selles de couleur pâle et de jaunisse (coloration jaune de la peau et du blanc des yeux) | | √ | |
| **Troubles cardiaques :** battements du cœur irréguliers ou anomalies du rythme cardiaque (p. ex., prolongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) | | √ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|---|---|---|---|
| **Symptôme / effet** | **Consultez votre médecin ou votre pharmacien** | | **Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien** |
| | **Seulement dans les cas graves** | **Dans tous les cas** | |
| **Réaction allergique** accompagnée de symptômes tels que : enflure du visage, de la gorge, de la bouche ou des extrémités, difficulté à respirer, éruption ou démangeaisons | | | √ |

***Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de DIFLUCAN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.***

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
Ne pas congeler.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
La suspension reconstituée est stable durant 2 semaines à une température se situant entre 5 et 30 °C.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

---

- **en ligne, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345**
- **en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
  - **par la poste au :**

    **Programme Canada Vigilance**
    **Santé Canada**
    **Indice de l'adresse 0701D**
    **Ottawa (Ontario)**
    **K1A 0K9**

**Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.**

***REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.***

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse www.pfizer.ca ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001 (Information pharmaceutique).

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.
Dernière révision : 22 août 2014